



HAL
open science

Étude de la corrélation entre le dosage de l'ustekinumabémie en postopératoire et l'indice de Rutgeerts chez les patients atteints de maladie de Crohn opérés par résection iléocœcale

Caroline Turettes Laventure

► To cite this version:

Caroline Turettes Laventure. Étude de la corrélation entre le dosage de l'ustekinumabémie en postopératoire et l'indice de Rutgeerts chez les patients atteints de maladie de Crohn opérés par résection iléocœcale. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03664759

HAL Id: dumas-03664759

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03664759>

Submitted on 11 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Caroline TURETTES LAVENTURE

Le 20 avril 2022

Étude de la corrélation entre le dosage de l'ustekinumabémie en post-opératoire et l'indice de Rutgeerts chez les patients atteints de maladie de Crohn opérés par résection iléocaecale

Directeur de thèse : Docteur Romain ALTWEGG

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Georges-Philippe PAGEAUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry VINCENT

Monsieur le Docteur Romain ALTWEGG

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Caroline TURETTES LAVENTURE

Le 20 avril 2022

Étude de la corrélation entre le dosage de l'ustekinumabémie en post-opératoire et l'indice de Rutgeerts chez les patients atteints de maladie de Crohn opérés par résection iléocaecale

Directeur de thèse : Docteur Romain ALTWEGG

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Georges-Philippe PAGEAUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry VINCENT

Monsieur le Docteur Romain ALTWEGG

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROCHEFORT Henri
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SAINT AUBERT Bernard
BLARD Jean-Marie	FRAPIER Jean-Marc	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANCHO-GARNIER Hélène
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MARTY ANE Charles	SANY Jacques
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BOUSQUET Jean	GUILHOU Jean-Jacques	MION Charles	SOLASSOL Claude
BRUEL Jean Michel	GUI TER Pierre	MION Henri	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	HEDON berbard	MIRO Luis	VIDAL Jacques
	HERTAULT Jean		VISI ER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LANDAIS Paul	ZANCA Michel
BASTIEN Patrick	LARREY Dominique	
BLANC François	LE QUELLEC Alain	
BONAFE Alain	MARES Pierre	
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry	
BOURREL Gérard	MAURY Michèle	
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick	
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand	
COMBE Bernard	MONNIER Louis	
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges	
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian	
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy	
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean	
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François	
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles	
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques	
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain	
JONQUET Olivier	VOISIN Michel	

Docteurs Emerites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire

LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges- Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{er} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie

CAMU William	Neurologie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie

MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie

PU-PH de 2ème classe

BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière

VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
RICHARD Bruno	Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BERNEX Florence	Physiologie
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences

LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

MINET Mathilde

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRINGER-DEUTSCH Sop	DJANIKIAN Flora	LE MOINE DONY Marie-Christine	RIDOLFO Jérôme
AGUILHON Sylvain	BRINGUIER BRANCHERE	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LETERTRE Simon	RIPART Sylvie
AKKARI Mohamed	BRISOT Dominique	FAIDHERBE Jacques	LOPEZ Régis	RONGIERES Michel
ALRIC Jérôme	BRONER Jonathan	FATTON Brigitte	LUQUIENS Amandine	ROULET Agnès
AMEDRO Pascal	CADE Stéphane	FAUCHERRE Vincent	MANZANERA Cyril	RUBENOVITCH Josh
AMOUREUX Cyril	CAIMMI Davide Paolo	FAURE Elsa	MARGUERITTE Emmanuel	SANTONI Fannie
ANTOINE Valéry	CARR Julie	FILLERON Anne	MARTIN Lucille	SASSO Milène
ARQUIZAN Caroline	CARTIER César	FILLOLS Mélanie	MATTATIA Laurent	SCHULDINER Sophie
ATTALIN Vincent	CASPER Thierry	FITENI Frédéric	MEROUEH Fadi	SEGURET Fabienne
AYRIGNAC Xavier	CASSINOTTO Christophe	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SENESSE Pierre
BADR Maliha	CATHALA Philippe	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SERRE Jean-Emmanuel
BAIS Céline	CAZABAN Michel	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SKALLI El Medhi
BARBAR Saber Davide	CHARBIT Jonathan	GENY Christian	MORAU Estelle	SOLA Christelle
BASSET Didier	CHEVALLIER Thierry	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	SOULLIER Camille
BATIFOL Dominique	CHEVALLIER-MICHAUD	GINIES Patrick	MOSER Camille	SOUKSI MEDIONI Isabelle
BATTISTELLA Pascal	COLIN Olivier	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	STOEBNER DELBARRE Anne
BAUCHET Luc	CONEJERO Ismael	GUEDJ Anne Marie	MOUTERDE Gaël	TEOT Luc
BELL Ariane	CONSEIL Mathieu	GROSSIN Delphine	PANSARD Nicole	THIRION Marina
BENEZECH Jean-Pierre	CORBEAU Catherine	GUYON Gaël	PERNIN Vincent	TUNEZ Virginie
BENNY S Karim	COROIAN Flavia-Oana	HEDON Christophe	PERRIGAULT Pierre François	VACHIERY-LAHAYE Florence
BERNARD Nathalie	COUDRAY Sarah	HENRY Vincent	PEYRON Pierre-Antoine	VERNES Eric
BERTCHANSKY Ivan	CRANSAC Frédéric	JAMMET Patrick	PICARD Eric	VIALA Maurice
BIBOULET Philippe	CUNTZ Danielle	JEDRYKA François	PICOT Marie Christine	VINCENT Laure
BIRON-ANDREANI Christine	DARDALHON Brigitte	JREIGE Riad	PIERONI Laurence	WAGNER Laurent
BLANC Brigitte	DAVID Aurore	KINNE Mélanie	POQUET Hélène	WALTHER LOUVIER Ulrike
BLANCHARD Sylvie	DE BOUTRAY Marie	LABARIAS Coralie	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BLANCHET Catherine	DE LA TRIBONNIÈRE Xav	LABORDE Caroline	PUPIER Florence	
BLATIERE Véronique	DEBIEN Blaise	LACAMBRE Mathieu	QUANTIN Xavier	
BOBBIA Xavier	DELPONT Marion	LANG Philippe	RAFFARD Laurence	
BOGE Gudrun	DENIS Hélène	LAZERGES Cyril	RAPIDO Francesca	
BOURRAIN Jean Luc	DEVILLE de PERIERE Gill	LE GUILLOU Cédric	RIBRAULT Alice	
BOUYABRINE Hassan	DI CASTRI Alberto	LEGLISE Marie Suzanne	RICHAUD-MOREL Brigitte	

Je tiens aujourd'hui à remercier chacune des personnes m'ayant accompagnée jusqu'à ce moment si particulier.

À mon jury :

Au **Pr PAGEAUX**, pour m'avoir accompagnée pendant ces 4 ans et demi de formation et me faire aujourd'hui l'honneur de présider ce jury ;

Au **Pr VINCENT**, pour me faire aujourd'hui l'honneur de faire partie de ce jury ;

Au **Dr ALTWEGG**, pour avoir été le directeur de thèse le plus patient du monde, et un chef extra,

Merci infiniment.

À tous mes co-internes :

Émilie, parce que je n'aurais pas pu espérer un meilleur binôme pour commencer cette aventure (par un PV) et pour ton soutien infaillible ;

Jules, parce qu'effectivement 3 semestres c'est un record, avec une bonne dose de fun et une aide très précieuse ;

Max, on n'aura jamais fait ce karaoké, mais on aura quand même bien rigolé ;

Nico, pour ta patience quand je galérais encore à prescrire du Doliprane et pour avoir si souvent rangé le bureau sans aucun soutien de ma part ;

Barbara, Franz (le meilleur Secret Santa) et **Dana**, pour m'avoir aidée à survivre à mon premier MAD, ce qui n'était pas une mince affaire ;

Lina, débarquée d'une autre planète, pour ton soutien infaillible, ta bonne humeur à toute épreuve, un nombre incalculable de fou-rire, et une amitié qui m'est si précieuse ;

Clément, pour des footings de niveau olympique, **Sarah**, pour ton calme rassurant et ton soutien ;

Flora, pour cette semaine extra à Majorque, **Laurène, Maud, Héloïse** et **Léonard**, le flegme à l'état pur ;

Quentin, mon consultant Marvel particulier, le roi du dance-floor, pour m'avoir enseigné l'art de la radiologie ;

Lison, meilleure love coach 2019, **Mylène**, pour ton humour tout en finesse, mais surtout pour ta bonne humeur contagieuse et tous les moments que l'on a partagé ;
Bachir (Pr Benoudifa), qui n'a jamais cru à mon diagnostic de lipome intra-osseux,
Chloé, Loris, Carroll, pour l'un des meilleurs stages de mon internat,
Cédric, Dr Smile, futur PUPH (sisi), pour tous tes conseils si précieux, **Charline, Alice, Thibaut, Lola, Jalal, Nihed**, pour ce stage extra qui m'a fait le plus grand bien,
Et avec une mention spéciale à **l'équipe du MAD semestre d'été 2020**,

Merci !

À mes chefs,

Au **Pr Blanc**, pour m'avoir accompagnée au cours de ma formation, et pour avoir été compréhensif face à mes choix de formation ;

Béné, Camille et **Val**, dont j'ai vidé les stocks de mouchoirs à plusieurs reprises mais aussi **Ludo** et **Jean-François**, pour avoir été aussi extra, dès le début, en particulier dans les moments difficiles ;

Roman (#Une CV, une histoire), **Gaspard, Michael, José, Marion, Magda** et **Stéphanie** (parce que non tu ne m'as jamais faite pleurer) pour m'avoir aidée à survivre à mon premier MAD ;

Lucy, Antoine, Victoria et **Barbara**, pour tout le soutien que vous m'avait apporté quand j'en avais le plus besoin ;

Carole, Margaux, Laure, Marie-Ange, Christophe, Ali, pour m'avoir accueillie en radiologie et être restés patient(e)s, même quand il me fallait la matinée pour lire 2 TAP ;

Arda, le meilleur BlaBlaCar de la région, pour tous tes conseils et un stage au top ;

Au **Dr Donnadiou Rigole, Marion, Clara, Nico, Laura**, une équipe de choc pour un stage extra qui m'a fait le plus grand bien ;

Yann, Marie-Pierre, Alin, Linda, pour l'accueil fort sympathique que vous m'avez réservé sur Narbonne, et pour un stage qui m'a rappelé combien j'aime cette spécialité,

Merci infiniment.

À mes colocs :

Mélissa, madame Kinder, pour toutes nos discussions sérieuses et moins sérieuses ;
Baptiste, le pilier, la bûche, le garde-manger le plus fourni d'Occitanie, le pire bricoleur de tous les temps, alpiniste confirmé et nageur du dimanche, ce fût un honneur ;
Anna, notre petite dernière, que je remerciais volontiers pour tout si mes oreilles ne souffraient pas encore du souvenir de ton réveille-matin, pour les soupes ratées, les bobs, les pleurs devant les $\frac{3}{4}$ des programmes Netflix et tout le reste,

Un merci XXL.

Aux infirmières, aides-soignantes :

Aux nîmoi(se)s ; **Marie** (même si tu es souvent chonchon), **Mag, Jamel, John, Romane, Constance, Audrey, Priscille, Cassie** ;

Aux Montpelliérain(e)s, **Marouchka, Margot, Coline, Marie-Rose, Yoann, Sonia, Aurélie, Loutfi, Pauline, Chourouk, Delphine, Julien, Karima** (élue meilleure programmatrice au monde) ;

Aux Narbonnaises, **Stéphanie (x2), Florence, Fabienne** ;

Et à tous ceux que j'ai oublié, pour m'avoir accueillie, accompagnée, pour avoir été patient(e)s quand il me fallait 1h pour faire une entrée et 5 pour finir la visite, pour m'avoir soutenue même la nuit en cas de garde difficile, pour avoir toujours veillé à ce je n'oublie pas de manger et ne m'abîme pas le dos, et j'en passe,

Merci !

Aux anciens :

Marie, l'une des plus vieilles amies, et je sais que tu apprécieras ce titre, pour avoir été là tout simplement, depuis les pistes de cross du fin fond de la Dordogne ;

Mes 3 fantastiques, **Camille, Florène, Anaïs**, pour à peu près tout, du WEI 2012, au cassoulet toulousain annuel, en passant par le Tuc, la gare de Zagreb et les pires bus de nuit du Vietnam, pour m'avoir toujours suivie les yeux fermés quand vous savez par

expérience que je pars systématiquement dans la direction opposée, et même si les mots ne sont pas suffisants ;

Martin, MNS de luxe de la côte Atlantique, éleveur de pitouilles, depuis ce PNN qui nous a souri sous le microscope, **Ben, Rémi, Hélène, Solène**, pour nos pauses tarots bien trop longues, et la meilleure saison des bordelais au Vietnam ;

Kogi, pour nos promenades du 3^{ème} âge, **Jean, Marc, Alice, Camille, Matthieu**, et j'en oublie, pour ces soirées (un peu trop) inoubliables (ou malheureusement oubliées) ;

Et **Alex Gros**, l'interne qui m'a tout appris, parce que oui, un BAV 3 c'est grave,

Un merci XXL.

Aux Ch'tis :

Eloi, pour notre rencontre, pour ton amour et ton soutien de chaque instant, pour les tartes au citron, et parce qu'il y a que les routes qui sont belles et peu importe où elles nous mènent ;

Mamachou et **Papachou**, pour votre présence aujourd'hui qui me touche particulièrement, et **Lucile, Thomas, Quentin, Leofel**, pour cet accueil si chaleureux dans le Pas de Calais,

Merci infiniment.

À ma famille :

Pierre, le petit frère le plus chouette du monde, inutile d'en faire trop, aucun mot ne serait suffisant, pour notre complicité à toute épreuve, et pour être toi tout simplement ;

Maman, Papa, parce que si j'ai l'honneur de recevoir aujourd'hui ce titre de Docteur en médecine c'est en grande partie grâce à vous, pour avoir toujours été là, pour avoir toujours respecté mes choix et pour m'avoir donné les outils pour atteindre chacun de mes objectifs, y compris (et surtout) celui d'être heureuse ;

Mamie, pour tous ces réveils ensoleillés, les Feux de l'Amour, et parce que je n'oublie pas ;

Tatie Josette, sponsor voyage par excellence (« sac à dos, sac à viande & Cie »), pour la plus belle collection de carte d'anniversaire ;

Tatie Hélène, grâce à qui j'aime à présent avoir du sable dans les chaussures, et

tonton Pascal, pour tous ces marathons DVD/Haribos, **tonton Michel**, pour les meilleures compiles de mes jeunes années, et parce que Biffy Clyro c'était vraiment de la bombe, et **Sabrina** ;

Emilie, Gauthier, pour tous les étés de notre enfance, **Lilou, Fanny**, mes deux amours, sans oublier **Anaïs**, InstaQueen, grâce à qui Pierre n'a pas oublié de venir aujourd'hui, et **Mathieu, Olivia**, et les petits derniers de la tribu ;

Marie-Line et **Christian**, parce que c'est tout comme ;

À vous tous, pour mon enfance si heureuse, et tout le reste,

Je ne vous remercierai jamais assez.

Et à mes 3 étoiles...

Parce que prendre ta suite est une immense fierté,

Pour ta douceur,

Pour ton courage qui m'a tant inspirée.

LISTE DES ABREVIATIONS

MC : maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

RPO : récurrence post-opératoire

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

LAP : lésions anopérinéales

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CRP : C-Reactive Protein

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TNF : Tumor Necrosis Factor

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index Score

FIGURES

Figure 1. Indice endoscopique de Rutgeerts.....	27
Figure 2. Aspect endoscopique selon l'indice de Rutgeerts (25):.....	27
Figure 3. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'indice endoscopique de Rutgeerts (26).....	28
Figure 4. Exemple d'algorithme de prise en charge de la MC post-opératoire proposé par A. Amiot <i>et al</i> (43).....	32
Figure 5. Évaluation du taux d'ustekinumabémie en fonction de l'indice de Rutgeerts (< i,2 vs ≥ i,2).....	50
Figure 6. Courbe ROC : valeur seuil de l'ustekinumabémie.....	51
Figure 7. Évaluation du risque de RPO endoscopique en fonction du seuil d'ustekinumabémie (< 2 µg/mL ou ≥ 2 µg/mL).....	52

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population.....	44
Tableau 2. Caractéristiques de la maladie.....	45
Tableau 3. Caractéristiques chirurgicales et périopératoires.....	47
Tableau 4. Facteurs de risque de RPO.....	48
Tableau 5. Caractéristiques post-opératoires.....	49

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	23
	A. Récidive post-opératoire.....	24
	1. Facteurs de risque de RPO.....	25
	2. Évaluation de la RPO.....	26
	a) Endoscopique.....	26
	b) Clinique.....	28
	c) Biologique.....	29
	d) Radiologique.....	29
	B. Traitement préventif de la RPO.....	30
	1. Arrêt du tabac.....	30
	2. Traitement médical.....	30
	a) Algorithme de prise en charge.....	30
	b) Thiopurines.....	32
	c) Biothérapies.....	33
	▪ Anti-TNF.....	33
	▪ Anti-intégrine et anti-interleukines.....	34
	C. Dosage des biothérapies.....	35
	1. Test commercialisés.....	35
	2. Résultats cliniques.....	36
	3. « Monitoring » des biothérapies.....	38
II.	MATERIEL ET METHODES.....	40
	A. Design de l'étude.....	40
	B. Population de l'étude.....	40
	C. Objectifs de l'étude.....	41
	D. Analyse descriptive.....	41
	1. Population de l'étude.....	41
	2. Caractéristiques de la maladie.....	42
	3. Facteurs de risque de RPO.....	42
	4. Caractéristiques chirurgicales et péri-opératoires.....	42
	5. Caractéristiques post-opératoires.....	43
	E. Analyse statistique.....	43

III.	RESULTATS.....	44
	A. Analyse descriptive.....	44
	1. Population de l'étude.....	44
	2. Caractéristiques de la maladie.....	45
	3. Facteurs de risque de RPO.....	46
	4. Caractéristiques chirurgicales et péri-opératoires.....	47
	5. Caractéristiques post-opératoires.....	48
	B. Analyse statistique.....	50
	1. Évaluation du taux d'ustekinumabémie en fonction de l'indice de Rutgeerts.....	50
	2. Valeur seuil de l'ustekinumabémie.....	51
	3. Évaluation du risque de RPO endoscopique en fonction du seuil d'ustekinumabémie (< 2 µg/mL ou ≥ 2 µg/mL).....	51
IV.	DISCUSSION.....	53
V.	CONCLUSION.....	56
	BIBLIOGRAPHIE.....	57
	ANNEXES.....	64
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	70

I. INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une pathologie inflammatoire chronique du tube digestif résultant de l'interaction du microbiote intestinal, de facteurs génétiques, et de facteurs environnementaux (1). Elle fait partie, avec la rectocolite ulcérohémorragique (RCH), des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) dont la prévalence est actuellement supérieure à 0,3% de la population dans la plupart des pays occidentaux et ne cesse d'augmenter (1, 2). À titre d'exemple, au sein d'une cohorte écossaise, la prévalence de la MC était de 284 pour 100 000 habitants au 31/08/2018, avec une augmentation de 4,3% / an entre 2008 et 2018 (3).

La classification de Montréal (2005), qui définit la MC, prend en compte :

- l'âge au diagnostic [A1 : < 17 ans, A2 : 17-40 ans, A3 : > 40 ans],
- la localisation des lésions [L1 : iléale (\approx 30%), L2 : colique (\approx 30%), L3 : iléo-colique (\approx 30%), L4 : digestive haute isolée, +/- « +p » en cas d'atteinte anopérinéale active],
- le phénotype clinique [B1 : purement inflammatoire (non compliqué), B2 : sténosant, B3 pénétrant (compliqués)] (4, 5).

La MC, le plus souvent diagnostiquée entre 15 et 40 ans, touche principalement l'iléon terminal et le colon, et 70 à 80% des patients présentent une forme inflammatoire non compliquée au diagnostic (1).

Elle évolue classiquement par alternance de périodes de rémission plus ou moins prolongées, et de poussées de sévérité variable qui augmentent le risque de complications et de recours à la chirurgie (1). Dans une étude rétrospective de Wintjens *et al*, menée sur 432 patients avec une durée de suivi \geq 10 ans au sein de la cohorte de South Limburg, l'activité de la MC était définie pour chaque trimestre par des lésions endoscopiques, et/ou des lésions visible en imagerie, et/ou une hospitalisation, et/ou une chirurgie de résection intestinale, et/ou une optimisation thérapeutique basée sur une rechute clinique. Les résultats ont permis de décrire 6 schémas d'évolution de l'activité MC au cours du temps, et de classer les 432 patients suivis dans l'un de ces 6 groupes (Annexe 1). Le groupe « quiescent » regroupait 28% de l'effectif et présentait le temps d'activité cumulée le plus faible et le risque de complication le moins élevé (6). Dans la

cohorte du comté d'Olmsted, 41% des patients classés L1 et 47% des patients classés L3 ont présenté une ou plusieurs complications à 5 ans, contre seulement 12% pour les formes coliques pure (L2) (7). Dans la cohorte IBSEN, une modification de la localisation de la maladie n'a été observée que chez 13,5% des patients à 5 ans (8).

Les autres facteurs de risque de complication en dehors des localisations iléales (L1) et iléocoliques (L3) sont : l'atteinte iléale étendue (> 50 cm), l'atteinte digestive haute sévère, l'atteinte anopérinéale, l'âge jeune au diagnostic, et le tabagisme (1, 3).

Certains travaux récents ont rapporté une diminution du recours à la chirurgie en lien avec l'augmentation de l'utilisation des anticorps monoclonaux (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) sur la dernière décennie ; la diminution du risque de chirurgie à 5 ans était de l'ordre de 8% par an au début des années 2010 selon Dittrich *et al* (9). Le **risque de chirurgie** de résection intestinale chez les patients atteints de MC reste toutefois important, jusqu'à **50% à 10 ans**, et ce malgré l'avènement des biothérapies (9 - 11).

A. Récidive post-opératoire

La définition de la récidive post-opératoire (RPO) peut être clinique, endoscopique, radiologique, et chirurgicale (12).

La RPO endoscopique est importante au cours de la première année post-opératoire, et plus fréquente en cas de résection iléo-caecale par rapport à la résection colo-colique (88% vs 42%, $p < 0,001$) (13, 14).

Dans une revue de Buisson *et al*, l'analyse des données obtenues à partir de plusieurs cohortes démographiques montrait un taux de récidive clinique de 28 à 45% à 5 ans, et de 36 à 61% à 10 ans. Au sein de ces mêmes cohortes, le taux de **récidive endoscopique** était **> 50% à 5 ans** et **≈ 75% à 10 ans**, alors qu'il était évalué jusqu'à 90% à 1 an et 100% à 3 ans dans d'autres études (15).

1. Facteurs de risque de RPO :

De nombreuses études ont évalué les facteurs de risque de RPO (14-19).

Les recommandations européennes ECCO ont retenu (12) :

- le **tabagisme actif**,
- un **antécédent de résection intestinale**,
- une **atteinte pénétrante** lors de la chirurgie,
- des **lésions anopérinéales** (LAP) actives,
- une **résection étendue du grêle ($\geq 50\text{cm}$)**,
- **l'absence de traitement prophylactique post-opératoire**.

Le tabagisme actif est le facteur de risque de RPO le plus régulièrement démontré dans la littérature (12, 16). Il augmente le risque de récurrence endoscopique (OR : 2.4 ; 95% CI 1.2-4.8, $p = 0,02$), clinique (OR : 2.15 ; 95% CI = 1.42, 3.27 ; $p < 0,001$) et le risque de nouvelle chirurgie à 5 et 10 ans (OR : 2.56 ; 95% CI = 1.79, 3.67 ; $p < 0,001$) (17, 18).

Plusieurs travaux ont également analysé l'impact des autres facteurs de risque sur la RPO (19) : les LAP (RR : 1,6 ; 95% CI = 1.2, 2.3), la résection étendue du grêle (RR : 1,4 ; 95% CI = 1, 1.8) (20), et le phénotype pénétrant (HR : 1.50, $p = 0,002$) (21).

Par ailleurs, selon quelques études, la présence de granulomes et/ou d'une plexite myentérique sur la pièce de résection augmenterait le risque de RPO. Ces données restent cependant insuffisantes et devront être confirmées par de nouveaux travaux (22, 23).

Enfin, concernant l'âge au diagnostic, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, le type de chirurgie, et l'atteinte des marges de résection, les données sont discordantes (12).

Un **traitement pré-opératoire par biothérapie** d'une durée **> 6 mois** peut également être considéré comme un facteur de risque de récurrence. Dans l'étude de Collins *et al*, 57 patients opérés pour une MC et traités par un anti-TNF en post-opératoire ont été inclus dans une étude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation pré-opératoire des anti-TNF sur leur efficacité pour prévenir la RPO. La RPO endoscopique à 2 ans, définie par un indice de Rutgeerts ≥ 2 , était significativement plus élevée chez les patients traités par 2 anti-TNF ou plus en pré-opératoire, par rapport aux

patients n'ayant reçu qu'un seul ou aucun anti-TNF (45,5% vs 29,1%, $p = 0,07$). L'exposition à 2 anti-TNF ou plus était un facteur de risque de RPO endoscopique (HR = 4,2 ; 95% CI : 1,8 – 10,2, $p = 0,001$) (24).

2. Évaluation de la RPO :

a) Endoscopique :

Les lésions muqueuses (ulcérations) définissant la récurrence endoscopique siègent principalement dans les régions anastomotique et pré-anastomotique, leur apparition précède celle des symptômes cliniques (25).

L'iléocoloscopie est actuellement le « **gold standard** » pour le diagnostic de RPO endoscopique. Elle est systématiquement réalisée à 6-12 mois de la chirurgie (12), la récurrence endoscopique survenant majoritairement au cours de la première année post-opératoire. Selon Rutgeerts *et al*, le taux de récurrence endoscopique n'est pas significativement différent à 1, 3 et 6 ans (14).

La **récurrence endoscopique** est définie par un **score $\geq i,2$** (Figure 1). L'indice de Rutgeerts modifié établit une distinction entre le stade i,2a (lésions limitées à l'anastomose) et le stade i,2b (> 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale).

L'indice de Rutgeerts est fortement corrélé au risque de récurrence clinique (Figure 3), avec une concordance inter-observateurs acceptable ([k] : 0,41-0,63) (25, 27). La récurrence clinique est rare chez les patients qui ne présentent pas de récurrence endoscopique (classés i,0 ou i,1), avec un risque de l'ordre de 10% à 5 ans (28), alors que plus de la moitié des patients classés i,2, i,3 ou i,4 présentent une récurrence clinique à 5 ans. Le risque est évalué à 48% pour les stades i,2, sans différence significative entre les stades i,2a et i,2b, et jusqu'à 100% pour les stades i,4 (28, 29).

Ainsi, l'ECCO recommande la réalisation d'une iléocoloscopie systématique entre 6 et 12 mois après la chirurgie avec évaluation de l'indice de Rutgeerts et optimisation thérapeutique en cas de score $\geq i,2$ (12).

Stade i0	Absence de lésions
Stade i1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (≤ 5)
Stade i2	> 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale ou ulcération plus large ou limitée à l'anastomose (sur moins d'1 cm de long)
Stade i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i4	Iléite diffuse avec ulcérations creusantes et/ou sténose

Figure 1. Indice endoscopique de Rutgeerts.

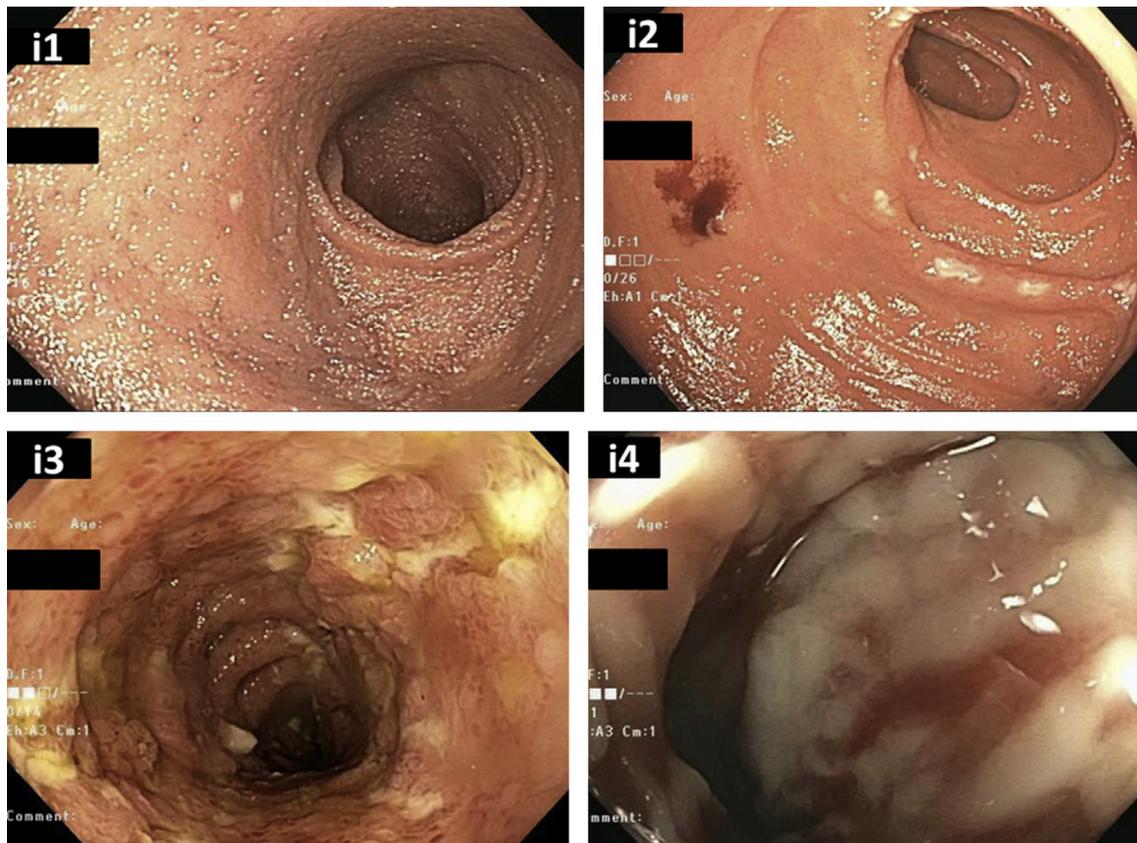


Figure 2. Aspect endoscopique selon l'indice de Rutgeerts (27).

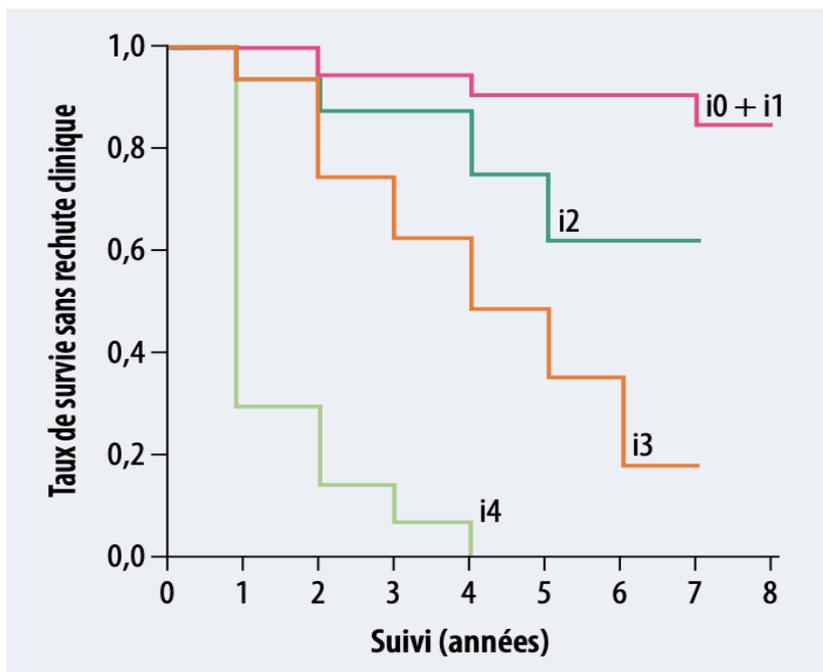


Figure 3. Courbe de survie sans récurrence clinique en fonction de l'indice de Rutgeerts (26).

b) Clinique :

L'intensité des symptômes cliniques est faiblement corrélée à la sévérité des lésions endoscopiques. Les travaux de Rutgeerts *et al* rapportent un taux de récurrence endoscopique de 73% à 1 an, quand seulement 20% des patients présentaient des symptômes cliniques (28).

Le « Crohn's Disease Activity Index » (CDAI) (Annexe 2) est considéré comme le « gold standard » pour l'évaluation de l'activité de la MC dans un grand nombre d'essais cliniques (30, 31).

Plusieurs études ont cependant montré qu'il n'est pas suffisamment performant pour dépister la RPO endoscopique, et que son utilisation ne peut donc être recommandée en post-opératoire (15).

Le score CDAI est faiblement corrélé à la récurrence endoscopique, sa sensibilité est évaluée entre 33% et 70% selon le cut-off utilisé (32, 33).

c) Biologique :

La calprotectine fécale (CF) est un marqueur de l'inflammation qui peut être facilement dosé dans les selles. Sa concentration est fortement corrélée à l'activité clinique et endoscopique de la MC dans plusieurs méta-analyses (12).

Un taux de CF > 100 µg/g permet de diagnostiquer une récurrence endoscopique avec une sensibilité de 89% et une valeur prédictive négative de 91%, qui sont considérées suffisantes pour son utilisation dans le dépistage de la RPO, comme alternative à l'iléocoloscopie (34, 35).

En revanche, le dosage de la CRP n'est pas corrélé à la récurrence endoscopique (31).

d) Radiologique :

L'entéro-IRM permettrait un dépistage efficace des lésions anastomotiques et péri-anastomotiques, en particulier en cas de lésions « sévères » (i,3, i,4), avec un accord inter-observateur fort ($\kappa = 0,89$) (36). Son utilisation semblait initialement limitée par l'absence de distinction possible entre les stades i,1 et i,2, mais l'équipe du CHU Nancy a récemment présenté un index capable de dépister une atteinte \geq i2 avec une sensibilité de 80% et une valeur prédictive négative \approx 70%. Bien que ces résultats restent insuffisants, l'utilisation combinée de l'IRM et du dosage de la calprotectine fécale semble être une alternative non invasive prometteuse pour le dépistage de la RPO (37).

L'intérêt de l'échographie est également appuyé par plusieurs travaux avec une sensibilité et une spécificité élevées. Il est toutefois limité par des incertitudes sur son niveau de reproductibilité, en particulier hors des centres de référence (38).

B. Traitements préventifs de la RPO

1. Sevrage du tabac :

Le tabagisme actif est le seul facteur de risque modifiable. Il augmente d'un facteur 2 le risque de récurrence clinique à 10 ans (16).

Selon les recommandations ECCO, l'arrêt du tabac doit impérativement être encouragé par une information adaptée chez tous les patients atteints de MC (12).

Plusieurs études ont montré que le risque de RPO est significativement plus élevé chez les patients « fumeurs » par rapport aux patients « ex-fumeurs », mais qu'il est similaire chez les patients « ex-fumeurs » et les patients n'ayant jamais fumé (39, 40). L'étude de Nunes *et al* (573 patients) corrobore ces résultats alors que les patients inclus étaient considérés « sevrés » dès 3 mois d'arrêt du tabac. Ces données suggèrent un bénéfice rapide de l'arrêt du tabac chez les patients atteints de MC (40).

Il semblerait également que la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique spécifiques soit efficace et rentable (41).

2. Traitement médical :

a) Algorithme de prise en charge :

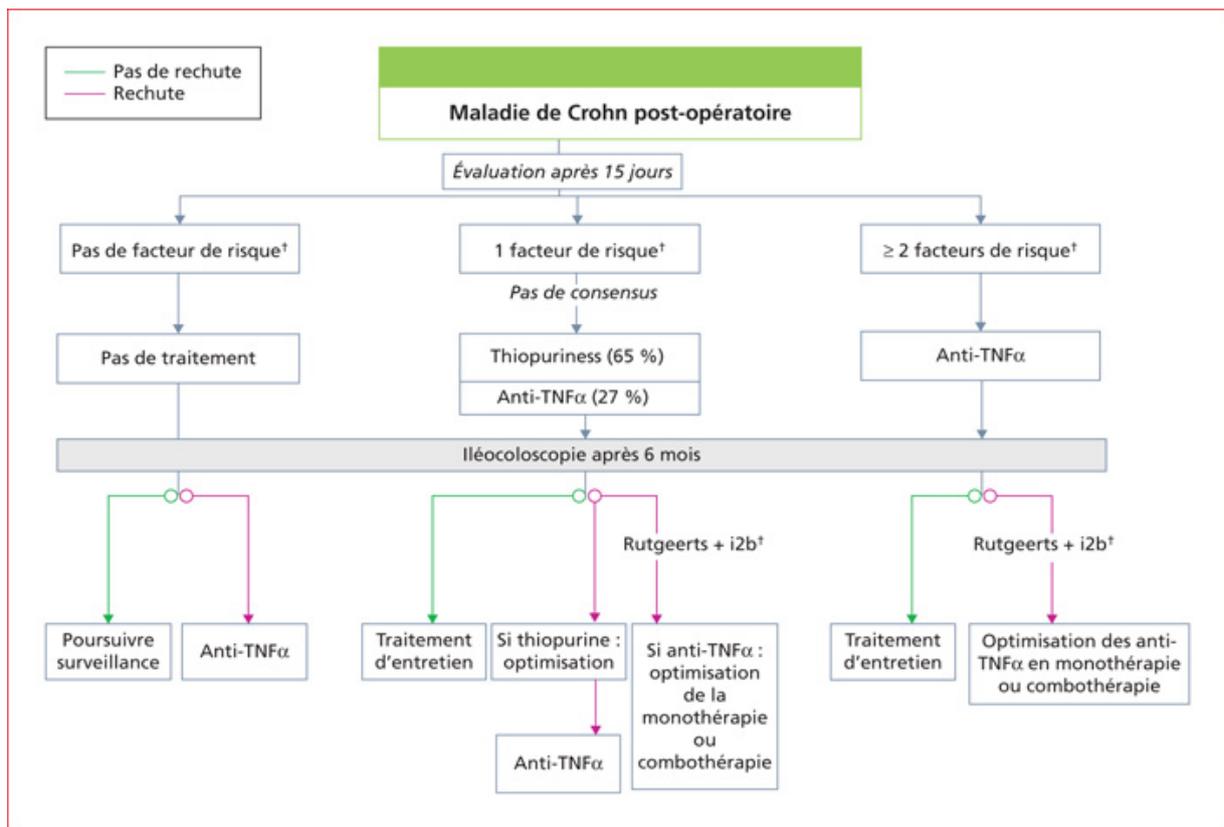
Le **traitement préventif** doit être **instauré précocement** en **fonction du risque de RPO**, puis **adapté après iléocoloscopie systématique**, et enfin **poursuivi de manière prolongée** (12).

La définition individualisée du niveau de risque de RPO guidant la prise en charge thérapeutique après chirurgie nécessite l'identification de facteurs de risque reconnus. Elle varie actuellement selon les études et les sociétés savantes et pourrait être amenée à évoluer. Classiquement les patients atteints de MC et opérés par résection intestinale sont considérés à haut risque de RPO en présence d'un voire 2 facteur(s) de risque ou plus (42, 43).

Les résultats d'une étude rétrospective menée sur 142 patients atteints de MC et opérés par résection intestinale n'ayant pas reçu de traitement post-opératoire prophylactique sont rapportés dans une étude récente de Joustra *et al.* Le critère de jugement principal était la RPO endoscopique définie par un indice de Rutgeerts modifié $\geq 1,2b$ évalué lors de la première iléocoloscopie systématique après la chirurgie ; seuls les patients présentant ≥ 3 facteurs de risques selon la définition de l'ECCO présentaient un taux de RPO endoscopique significativement supérieur (OR : 4.87 ; 95% CI, 1.30-18.29 ; p = 0,02) (42).

L'étude randomisée POCER a été menée prospectivement sur 174 patients opérés par résection intestinale pour une MC et traités par métronidazole pendant 3 mois en prévention de la RPO. Le métronidazole était prescrit seul ou associé à une thiopurine ou à l'adalimumab selon le niveau de risque. Dans un premier bras, le traitement était optimisé à 6 mois selon l'indice de Rutgeerts évalué par iléocoloscopie systématique, dans le second bras, le traitement était adapté selon une approche clinique standard. L'optimisation du traitement basée sur l'évaluation de l'indice de Rutgeerts était supérieure à l'approche clinique standard pour la prévention de la récurrence endoscopique à 18 mois (49% vs 67%, p = 0,03) (17).

Certains groupes d'experts ont proposé des algorithmes de prise en charge, réactualisés en 2021 (43).



Facteurs de risque : tabagisme actif, antécédent de résection intestinale, LAP, phénotype pénétrant, résection intestinale étendue (> 50 cm)

Figure 4. Exemple d’algorithme de prise en charge de la MC post-opératoire proposé par A. Amiot *et al* (43).

b) Thiopurines :

L’azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des antimétabolites du groupe des analogues de la purine.

Les données restent controversées, mais plusieurs études ont jusque-là montré l’efficacité des thiopurines pour la prévention de la RPO (44), avec un rapport bénéfice/risque favorable (45).

Selon une méta-analyse de Peyrin-Biroulet *et al*, les thiopurines sont supérieurs aux traitements contrôles (placebo, +/- antibiotiques +/- mésalazine) pour la prévention de la récurrence clinique à 1 an ($p = 0,021$) et 2 ans ($p = 0,018$), et la prévention de la récurrence endoscopique à 1 an ($p = 0,026$) (46).

Leur efficacité pour la prévention de la récurrence endoscopique très sévère (i3-4) n'ayant pas été démontrée (47), les thiopurines sont proposées en 1^{ère} intention, plutôt chez les patients ne présentant qu'un seul facteur de récurrence (Figure 4).

c) Biothérapies :

Les anticorps monoclonaux utilisés (type IgG) sont dirigés spécifiquement contre une cible moléculaire impliquée dans la réponse inflammatoire : les cytokines (communication cellulaire), les intégrines (adhésion cellulaire). Dans les MICI, plusieurs cibles moléculaires prometteuses ont pu être identifiées ; le TNF, certaines interleukines (IL-12, IL-23) et l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (Annexe 3), et 4 molécules sont actuellement disponibles dans la MC : l'**infiximab**, l'**adalimumab**, l'**ustekinumab**, et le **vedolizumab** (48). En l'absence d'étude randomisée avec comparaison directe disponible dans la littérature, les données actuelles n'ont pas un niveau de preuve suffisant pour établir une hiérarchie fiable (47).

▪ Anti-TNF :

L'infiximab (2000) et l'adalimumab (2007) sont les premières biothérapies à avoir obtenu l'AMM en France et sont actuellement recommandés pour l'induction et le maintien de la rémission dans les formes modérées à sévères après échec des traitements de 1^{ère} ligne, et pour la prévention de la RPO chez les patients considérés à risque (47).

L'efficacité de l'infiximab en post-opératoire a été évaluée par Regueiro *et al*/ au cours de 2 études randomisées contrôlées versus placebo : une étude pilote avec un petit effectif de seulement 24 patients, puis l'étude PREVENT menée sur 297 patients. Les résultats de ces 2 études étaient concordants : diminution significative du taux de récurrence endoscopique à 1 an (9,1% vs 84,6% $p = 0,0006$) et à 18 mois dans le bras IFX vs placebo, avec également augmentation non significative du taux de rémission clinique à 1 an (80% vs 53,8%, $p = 0,38$) et diminution non significative du taux de récurrence clinique à 18 mois (12,9% vs 20%, $p = 0,097$) (49, 50).

Dans l'étude randomisée de Savarino *et al*/comparant l'adalimumab, l'azathioprine et la mésalazine sur un effectif de 51 patients, les taux de récurrence clinique et endoscopique à 2 ans étaient significativement plus bas dans le bras adalimumab par rapport au bras azathioprine ; respectivement 12,5% vs 64,7% (OR : 0.078 ; 95% CI 0.013-0.464), et 6,3% vs 64,7% (OR : 0.036 ; 95% CI 0.004-0.347), et au bras mésalazine ; respectivement 12,5% vs 50% (OR : 0.143 ; 95% CI 0.025-0.819), et 6,3% vs 83,3% (OR : 0.013 ; 95% CI 0.001-0.143) (51).

Dans une méta-analyse conduite sur 21 études randomisées avec comparaison indirecte, Singh *et al*/concluent que les anti-TNF peuvent être considérés comme les traitements pharmacologiques les plus efficaces pour la prévention de la RPO endoscopique comparés aux antibiotiques (RR : 0,03 ; CI 95%, 0,00 – 0,15), à la mésalazine (RR : 0,02 ; CI 95%, 0,00 – 0,07), au budésonide (RR : 0,005 ; CI 95%, 0,00 – 0,08), et aux thiopurines (RR : 0,04 ; CI 95%, 0,00 – 0,14) (52).

Les anti TNF sont proposés en 1^{ère} intention, en particulier chez les patients à risque élevé (≥ 2 facteurs de risque) (Figure 4).

- Anti-intégrine et anti-interleukine :

Le vedolizumab (anti $\alpha 4\beta 7$) et l'**ustekinumab (anti-IL 12 et IL 23)** ont également obtenu l'AMM, respectivement en 2014 et 2016, et sont actuellement recommandés pour l'induction et le **maintien de la rémission dans les formes modérées à sévères de MC après échec des traitements de 1^{ère} ligne et des anti-TNF (47), ou après échec des traitements de première ligne uniquement si contre-indication des anti-TNF.**

En post-opératoire, les données actuelles restent insuffisantes et devront être confirmées à l'avenir par des études de plus grande envergure (53 - 55).

L'efficacité du vedolizumab en post-opératoire n'a, à ce jour, été évaluée que dans une seule étude publiée par Yamada *et al*. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur une

cohorte américaine de 203 patients traités par vedolizumab ou anti-TNF ou thiopurines ou métronidazole en prévention de la RPO après résection intestinale. Le taux de récurrence endoscopique à 6-12 mois, évalué par l'indice de Rutgeerts, était significativement plus haut dans le bras vedolizumab par rapport au bras anti-TNF (75% vs 33%, $p = 0,01$). Le traitement prophylactique par vedolizumab était également le seul facteur associé à une augmentation significative du risque du RPO endoscopique (OR : 5.77 ; 95% CI = 1.71, 19.4 ; $p = 0,005$) (54).

À l'instar du vedolizumab, un seul papier n'est à ce jour disponible concernant l'évaluation de l'ustekinumab en post-opératoire. Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique menée par Buisson *et al*/ sur 63 patients **comparant l'ustekinumab à l'azathioprine pour la prévention de la RPO endoscopique à 6 mois**, avec un traitement débuté respectivement dans les 15 et 90 jours suivant la chirurgie. Le taux de RPO endoscopique défini selon l'indice de Rutgeerts était significativement plus faible chez les patients traités par ustekinumab (31.2% vs 58.1%, $p = 0,032$), y compris en analyse multivariée (28.0% vs. 54.5%, $p = 0,029$), **suggérant l'efficacité l'ustekinumab dans cette situation** (55).

C. Dosage des biothérapies

1. Tests commercialisés :

Plusieurs techniques différentes sont actuellement disponibles en immunobiologie pour le dosage des concentrations sériques résiduelles et des anticorps anti-médicaments. Les plus communément utilisées sont :

- **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)**, qui est la méthode la plus utilisée en France et en Europe (Annexe 4),
- HMSA (Human Mobility Shift Assay), qui présente l'avantage de doser médicament et anticorps anti-médicament sans interférence (Annexe 5),
- RIA (Radio-ImmunoAssay), qui n'est utilisée qu'au cours d'essais cliniques, car utilisant la radioactivité donc peu utilisable en pratique clinique (56).

La nature du test utilisé doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats, et ces différentes techniques ne devraient pas être utilisées de manière interchangeable par un même praticien (57).

Plusieurs papiers comparant les performances de plusieurs tests commercialisés ont montré des différences significatives entre les concentrations résiduelles obtenues par 2 ou plusieurs méthodes différentes ; « ELISA », « HMSA », et/ou « RIA », aussi bien dans le cas des anti-TNF que pour l'ustekinumab. En revanche, lorsque les tests comparés employaient tous la méthode ELISA, il n'y avait pas de différence significative (56-58).

En termes de résultats cliniques, les performances de ces 3 techniques sont à priori équivalentes (56).

Dans l'étude de Steenholdt *et al*, des échantillons sanguins prélevés sur 66 patients danois atteints de MC présentant une rechute clinique sous infliximab définie selon le CDAI, ont été analysés via 4 tests commercialisés employant chacun une méthode différente, dont ELISA, HMSA et RIA, pour le dosage du taux résiduel d'infliximabémie et des anticorps anti-infliximab. Il y avait une excellente corrélation entre les 4 tests, avec des coefficients de Pearson compris entre 0,91 et 0,97 pour le dosage de l'infliximabémie, malgré des variations significatives des concentrations sériques résiduelles, avec une différence moyenne de 0.64 μ g/ml (0.15 – 1.12) entre ELISA et HMSA. Suivant ces résultats, les patients étaient classés en 4 groupes selon le mécanisme de perte de réponse à l'infliximab. Le traitement était ensuite optimisé suivant un algorithme pré-défini, et la réponse clinique évaluée après 12 semaines. Les performances des 4 tests pour classer les patients et prédire la réponse clinique suivant la stratégie d'optimisation étaient équivalentes (58).

2. Résultats cliniques :

De nombreux travaux ont mis en évidence une corrélation entre les concentrations résiduelles des biothérapies utilisées dans la MC et les taux de rémission clinique, biologique, endoscopique, et histologique en dehors du contexte post-opératoire (59 - 63).

Cornillie *et al* ont effectué une analyse post-hoc de l'étude randomisée ACCENT I : l'influximabémie (ELISA, Lisa Tracker (Theradiag)) à S14 était significativement plus élevée chez les patients avec réponse clinique soutenue (S52) que chez les patients non répondeurs (4 µg/mL vs 1,9 µg/mL, $p = 0,0331$). De plus, une influximabémie $\geq 3,5$ µg/mL était significativement corrélée à la réponse clinique soutenue chez les patients recevant une dose d'influximab de 5mg/kg (60).

Roblin *et al* ont quant à eux montré que l'adalimumabémie (ELISA, Lisa Tracker (Theradiag)) était significativement plus élevée en cas de rémission clinique (6,2 µg/mL vs 3,2 µg/mL, $p < 0,005$) et de rémission endoscopique (6,5 µg/mL vs 4,2 µg/mL, $p < 0,005$) (59).

Si les données concernant les agents anti-TNF sont nombreuses, elles restent à ce jour plus limitées pour l'ustekinumab, mais certaines sont prometteuses : selon Battat *et al*, une ustekinumabémie (HMSA, Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA) $\geq 4,5$ µg/mL à S26 est associée à une réponse endoscopique définie selon le CDEIS (75,9% vs 40,7%, $p=0,008$) (62, 63).

Par ailleurs la présence d'anticorps anti-médicament (8 à 60% des patients traités par infliximab), est associée à une diminution des concentrations résiduelles, à une diminution de la réponse clinique, et à un risque accru de réaction secondaire (64, 65). L'ustekinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, ce qui explique probablement en partie une immunogénicité moins importante que celle de l'influximab, anticorps monoclonal chimérique (murin), avec un taux d'anticorps anti-ustekinumab rapporté autour de 2% (57).

En **post-opératoire**, les résultats disponibles sont **limités et discordants** (50, 66-68).

Dans l'étude PREVENT de Regueiro *et al* le taux RPO endoscopique, évalué par l'indice de Rutgeerts en cas de RPO clinique avant S76 ou à S76, était inversement corrélé au taux d'influximabémie, dosé en cas de RPO clinique avant S72 ou à S72 ; 52% en cas d'influximabémie $< 1,85$ µg/mL contre 13,3% en cas d'influximabémie $\geq 7,77$ µg/mL ($p < 0,05$) (50).

Une seconde étude a été menée rétrospectivement par Wright *et al*/ sur un échantillon de 52 patients traités par adalimumab, en mono- ou combothérapie, en post-opératoire au cours de l'étude POCER. À 6 mois post-opératoire, les taux d'adalimumabémie (HMSA, Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA) n'étaient pas significativement différents chez les patients sans RPO endoscopique par rapport aux patients avec RPO endoscopique, définie par l'indice de Rutgeerts (10.50 µg/mL [IQR 5.58– 14.22] vs 8.43 µg/mL [0–12.93], $p = 0,482$) (66).

Des résultats contradictoires avaient été obtenus par Bodini *et al*/ au cours d'une étude rétrospective menée sur seulement 6 patients ; les taux médians d'adalimumabémie (HMSA, Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA), dosés toutes les 8 semaines en post-opératoire sur une période de 2 ans, étaient significativement plus bas chez les patients avec RPO endoscopique, après évaluation de l'indice de Rutgeerts à 1 et 2 ans post-opératoire [7.5 (4.4–9.8) vs. 13.9 (8.9–23.6) µg/mL, $p < 0.01$] (67).

Ces derniers résultats ont plus tard été corroborés par étude de cohorte prospective de Boivineau *et al*/ dans laquelle ont été inclus 19 patients, tous opérés par résection intestinale pour une MC puis traités par adalimumab en prévention de la RPO dans un délai médian de 2,2 mois après la chirurgie. Les taux d'adalimumabémie (ELISA, Lisa Tracker (Theradiag)), dosés 2 mois après le début du traitement, étaient significativement plus élevés chez les patients ne présentant pas de récurrence endoscopique, définie par l'indice de Rutgeerts à 6 mois post-opératoire (7,95 µg/mL vs 3,25 µg/mL, $p = 0,0485$). Le **taux d'adalimumabémie** était **inversement corrélé à l'indice de Rutgeerts**, et un seuil de 4 µg/mL a été défini pour prédire la RPO endoscopique à 6 mois avec une spécificité de 71% et une sensibilité de 87% (68).

3. « Monitoring » des biothérapies :

Le monitoring des biothérapies par dosage des taux sériques résiduels et dosage des anticorps anti-médicaments est actuellement proposé, selon les recommandations ECCO, en cas d'échappement thérapeutique (12). La société britannique de gastro-entérologie (BSG) intègre le monitoring « réactif » des anti-TNF dans ses recommandations pour l'adaptation thérapeutique en cas de perte de réponse à un anti-TNF (69).

Dans une étude de cohorte rétrospective menée par Kelly *et al*, sur 312 patients porteur d'une MICI (60% de MC) et ayant bénéficié d'une optimisation de l'infliximab, le taux de rémission endoscopique était significativement plus élevé lorsque cette optimisation était guidée par l'infliximabémie (63% vs 48%, $p < 0,05$) (70).

Dans l'essai (randomisé) TAILORIX (167 patients), en revanche, l'optimisation de l'infliximab basée sur les seuls taux sériques n'était pas supérieure à l'approche clinique standard pour la cicatrisation muqueuse à 6 mois et 1 an (71).

Malgré des résultats discordants en termes de résultats cliniques, l'optimisation du traitement guidée par les dosages des taux sériques résiduels est une stratégie thérapeutique rentable, comme l'ont démontré à ce jour plusieurs travaux, à l'instar d'une étude observationnelle de Guidi *et al*, menée prospectivement sur 148 patients atteints de MICI et présentant une perte de réponse sous infliximab. Dans le groupe soumis à une optimisation thérapeutique basée sur le dosage de l'infliximabémie résiduelle et des anticorps anti-infliximab, un nombre plus important de patients ont été switché vers un autre anti-TNF par rapport au groupe contrôle (25% vs 4%, $p = 0,001$), et la diminution du coût de la prise en charge a été estimé à 15% (59, 72).

Plusieurs études suggèrent même l'efficacité d'une stratégie de **monitoring « pro-actif »** (59, 73).

Dans l'étude PAILOT, un essai prospectif multi-centrique, 80 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans ayant répondu à l'adalimumab en phase d'induction (S4) ont été randomisés dans 2 bras, selon que l'optimisation du traitement d'entretien était basée sur un monitoring « pro-actif » du taux d'adalimumabémie résiduel à S4, S8 puis toutes les 8 semaines (seuil : 5 µg/mL), ou sur une stratégie de monitoring « réactif ». Le **taux de rémission clinique sans corticoïdes** entre S8 et S72 était **significativement plus élevé dans le bras pro-actif** par rapport au bras réactif (87% vs 49%, $p < 0,001$) (73).

Ainsi, l'objectif de ce travail était d'étudier la corrélation entre le taux d'ustekinumabémie à 3 mois post-opératoire et l'indice de Rutgeerts dans une population de patients atteints de MC et opérés par résection iléo-caecale.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, bicentrique, prospective, à partir des données cliniques, biologiques, et endoscopiques des patients suivis pour une maladie de Crohn, opérés par résection iléocaecale entre octobre 2017 et septembre 2021 et traités par ustekinumab en post-opératoire aux CHU de St Eloi de Montpellier et Carremeau de Nîmes.

Le recueil a été réalisé à partir des bases de données informatisées « DX CARE » et « Clinicom ».

Le traitement par ustekinumab était débuté à 1 mois (M1) de la chirurgie (J0) par une dose d'induction de 6 mg/kg puis poursuivi à la dose d'entretien de 90 mg toutes les 8 semaines. En cas de stomie transitoire, le traitement était débuté 1 mois après la remise en continuité.

Le dosage du taux résiduel d'ustekinumab et des anticorps anti-médicament (ELISA Lisa Tracker (Theradiag)) exprimé en µg/mL, était réalisé avant la 2^{ème} injection, soit 2 mois après la dose d'induction et 3 mois après la chirurgie (M3). Tous les échantillons étaient analysés au laboratoire d'immunologie du CHU de St Etienne.

L'iléocoloscopie était réalisée à 6 mois de la chirurgie (M6), avec évaluation de l'indice de Rutgeerts ; la récurrence endoscopique était définie par un score $\geq 1,2$.

B. Population de l'étude

Les patients ont été inclus selon les critères d'inclusion et de non inclusion décrits ci-dessous.

Les critères d'inclusion prédéfinis pour cette étude étaient :

- Âge > 18 ans,
- Maladie de Crohn confirmée avec indication de résection iléocaecale

- Indication d'un traitement prophylactique post-opératoire autre que les agents anti-TNF selon les recommandations ECCO actuelles,
- Non opposition à la participation à l'étude.

Les critères de non inclusion prédéfinis pour cette étude étaient :

- Traitement post-opératoire autre que l'ustekinumab,
- Intolérance ou allergie à l'ustekinumab ou au latex,
- Contre-indication et/ou refus de l'iléocoloscopie.

C. Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** était d'évaluer la corrélation entre le dosage d'ustekinumabémie à 3 mois après chirurgie et le taux de récurrence endoscopique, définie selon l'indice de Rutgeerts, à 6 mois post-opératoire.

Les **objectifs secondaires** étaient d'étudier le taux de récurrence endoscopique sous ustekinumab à 6 mois, les caractéristiques descriptives des patients opérés, et les complications de la chirurgie.

D. Analyse descriptive

1. Population de l'étude :

Les données recueillies étaient :

- Sexe
- Âge au diagnostic
- Âge lors de la chirurgie index (J0)
- IMC

2. Caractéristiques de la maladie :

Les données recueillies étaient :

- Localisation selon la classification de Montréal
- Phénotype selon la classification de Montréal
- Biothérapies antérieures
- Taux de CRP pré-opératoire
- Albuminémie pré-opératoire

3. Facteurs de risque de RPO :

Les données recueillies étaient les facteurs de risques retenus par les recommandations ECCO (11) :

- Tabagisme actif : oui/non
- Antécédent de résection intestinale : oui/non
- Phénotype pénétrant lors de la chirurgie : oui/non
- LAP : oui/non
- Résection intestinale étendue (> 50cm) : oui/non

Un traitement pré-opératoire par biothérapie d'une durée > 6 mois était également considéré comme un facteur de risque de RPO dans cette étude.

4. Caractéristiques chirurgicales et péri-opératoires :

Les données recueillies étaient :

- Indication opératoire (phénotype)
- Type de résection,
- Longueur de résection,

- Stomie : oui/non
- Marges saines : oui/non
- Complications post-opératoires.

5. Caractéristiques post-opératoires :

Les données recueillies étaient :

- Délai entre J0 et la 1^{ère} perfusion d'ustekinumab
- Délai entre la 1^{ère} perfusion d'ustekinumab et le dosage d'ustekinumabémie
- Ustekinumabémie à M3
- Taux d'anticorps anti-ustekinumab à M3
- Délai entre J0 et l'iléocoloscopie
- Indice de Rutgeerts à M6

E. Analyse statistique

L'ensemble des paramètres a été recueilli de manière prospective. Une base de données a été créée grâce au logiciel Microsoft Excel, puis complétée régulièrement.

Le logiciel SPSS[®] (IBM, Armonk, New York, USA) a été utilisé pour effectuer l'ensemble des analyses statistiques. L'analyse descriptive a fait appel aux paramètres habituels : moyenne (écart-type) et médiane selon la distribution des données. Les variables qualitatives sont exprimées par leur pourcentage et leur effectif. Nous avons utilisé des tests de Mann-Whitney et Kruskal Wallis pour les comparaisons de médiane, de Fischer pour les comparaisons de fréquence. Une courbe ROC a été réalisée afin de déterminer un seuil d'ustekinumabémie pour prédire la récurrence endoscopique à 6 mois avec la meilleure spécificité et sensibilité.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative

III. RESULTATS

A. Analyse descriptive

1. Population de l'étude :

Au total, 18 patients (16 femmes et 2 hommes) avec un diagnostic confirmé de maladie de Crohn, ayant été opérés par résection intestinale entre octobre 2017 et septembre 2021 aux CHU de Nîmes et de Montpellier, puis traités par ustekinumab en prévention de la RPO selon les recommandations de l'ECCO, ont été inclus dans cette étude.

L'âge médian était de 23 ans [19,25 - 31,5] au diagnostic, et de 41 ans [34 - 51] le jour de la chirurgie. Le délai médian d'évolution de la maladie du diagnostic jusqu'à la chirurgie était de 12 ans [5 - 21,5].

Caractéristiques	(N=18)
Sexe	
Homme	2 (11%)
Femme	16 (89%)
Âge au diagnostic	
Médiane [EI]	23 [19,25-31,5]
A1	2
A2	14
A3	2
Âge lors de la chirurgie index (J0)	
Médiane [EI]	41 [34-51]
Délai diagnostic-J0 (années)	
Médiane [EI]	12 [5-21,5]
IMC (kg/m²)	
Médiane [EI]	21 [20-23]

Tableau 1. Caractéristiques de la population

2. Caractéristiques de la maladie :

Sur les 18 patients inclus, 8 avaient une MC iléale pure (L1), 10 une MC iléo-colique (L3), et 6 (33%) présentaient des LAP associées (+p).

Deux tiers d'entre eux (12 patients) présentaient une forme pénétrante (B3), 5 une forme sténosante (B2), et 1 patient seulement présentait une forme inflammatoire pure non compliquée (B1).

Tous les patients avaient déjà reçu au moins une biothérapie en pré-opératoire. Au total, 7 patients n'avaient reçu qu'un anti-TNF ; infliximab (5 patients), ou adalimumab (2 patients), 11 patients avaient reçu 2 biothérapies ou plus dont un anti-TNF, et 7 patients avaient déjà reçu de l'ustekinumab.

Caractéristiques	(N=18)
Localisation	
L1	8 (44%)
L3	10 (56%)
(+p)	6
Phénotype	
B1	1 (6%)
B2	5 (27%)
B3	12 (67%)
Biothérapie(s) pré-opératoire(s)	
Oui	18 (100%)
1 (Anti-TNF seul)	7 (39%)
≥ 2	11 (61%)
Anti-TNF	11
Ustekinumab	7
Vedolizumab	1
Non	10
CRP pré-opératoire (mg/L)	
Médiane [EI]	1 [1-4]
Albuminémie pré-opératoire (g/L)	
Médiane [EI]	39 [35,5-42]

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie

3. Caractéristiques chirurgicales et péri-opératoires :

Les indications de la résection intestinale étaient à 93% une forme compliquée de la MC ; 9 patients ont été opérés pour une sténose (B2), dont 6 pour une sténose anastomotique, et 8 pour une fistule et/ou un abcès (B3).

Le type de résection était quasi exclusivement une résection iléo-colique (93%), et 3 patients (17%) ont bénéficié d'une stomie transitoire avec rétablissement de continuité rapproché (2 à 3 mois).

Trois patients (17%) ont présenté une complication post-opératoire dont 2 une complication infectieuse (une péritonite, une infection de la cicatrice), et un une occlusion.

Caractéristiques	(N=18)
Indication	
B1	1 (6%)
B2	9 (50%)
B3	8 (44%)
Type de résection	
Iléo-colique	17 (94%)
Colectomie	1 (6%)
Résection étendue	
Oui	0
Non	18 (100%)
Stomie	
Oui	3 (17%)
Non	15 (83%)
Marges saines	
Oui	16 (88%)
Non	1
Non déterminée	1
Complications post-opératoires	
Oui	3 (17%)
Infectieuses	2
Occlusion	1
Non	15 (83%)

Tableau 3. Caractéristiques de la chirurgie

4. Facteurs de risque de RPO :

Lors de la chirurgie, 100% des patients présentaient au moins 1 facteurs de risque, et la majorité (94%) présentaient 2 facteurs de risque ou plus.

Les 4 facteurs de risque prédominant étaient l'antécédent de résection intestinale (9 patients), le tabagisme actif (8 patients), et le phénotype pénétrant (8 patients), et un traitement préopératoire par biothérapie d'une durée > 6 mois (100% des patients). A noter qu'aucun patient n'a bénéficié d'une résection intestinale étendue dans cette étude.

Facteurs de risque selon l'ECCO		(N=18)
0		0
1		1
≥ 2		17 (94%)
Tabagisme actif		
Oui		8 (44%)
Non		10 (56%)
Phénotype pénétrant (B3)		
Oui		8 (44%)
Non		10 (56%)
Lésions anopérinéales		
Oui		6 (33%)
Non		12 (67%)
Antécédent de résection intestinale		
Oui		9 (50%)
Non		9 (50%)
Résection intestinale étendue		
Oui		0
Non		18 (100%)
Traitement préopératoire par biothérapie		
Oui		18 (100%)
Non		0

Tableau 4. Facteurs de risque de RPO

5. Caractéristiques post-opératoires :

Le délai médian entre la première injection post-opératoire d'ustekinumab et le dosage de l'ustekinumabémie résiduelle et des anticorps anti-ustekinumab (ELISA, Lisa Tracker (Theradiag)) était de 2,5 mois [2 - 3]. Le taux médian d'ustekinumabémie était de 3,86 µg/mL [1,5 - 8,33], et aucun patient ne présentait un taux significatif d'anticorps anti-ustekinumab.

Le délai médian entre la chirurgie et l'iléocoloscopie systématique était de 6,3 mois [6 - 7,8]. Quatre patients (22%) ont présenté une récurrence endoscopique définie par un indice

de Rutgeerts \geq i,2. Sur les 14 patients sans récurrence, 7 ne présentaient aucune lésion (stade i,0). Parmi les 7 patients déjà traités en pré-opératoire par ustekinumab, 2 ont présenté une récurrence endoscopique à 6 mois.

Caractéristiques	(N=18)
Délai chirurgie-reprise ustekinumab (mois)	
Médiane [EI]	1,5 [1-2]
Délai reprise ustekinumab-dosage (mois)	
Médiane [EI]	2,5 [2-3]
Ustekinumabémie ($\mu\text{g/mL}$) à M3	
Médiane [EI]	3,86 [1,5-8,33]
Anticorps anti-ustekinumab >3	
	0
Délai chirurgie-iléocoloscopie (mois)	
Médiane [EI]	6,3 [6-7,8]
Indice de Rutgeerts à M6	
< i,2	14 (78%)
i,0	7
i,1	7
\geq i,2	4 (22%)
i,2	3
\geq i,3	1

Tableau 5. Caractéristiques post-opératoires

Les caractéristiques de l'ensemble des 18 patients concernant les facteurs de risques de RPO, le traitement préopératoire par biothérapie, les taux d'ustekinumabémie à 3 mois, et l'évaluation de la RPO endoscopique à 6 mois sont résumées en Annexe 6.

B. Analyse statistique

1. Evaluation du taux d'ustekinumabémie en fonction de l'indice de Rutgeerts :

Les 18 patients ont été classés en 2 groupes : le groupe « 0 » qui regroupait les patients avec un indice de Rutgeerts $< i,2$ ($i,0$ ou $i,1$), et le groupe « 1 », pour les patients avec un indice de Rutgeerts $\geq i,2$ ($i,2$, $i,3$ ou $i,4$).

Le taux médian d'ustekinumabémie était significativement plus élevé dans le groupe 0 ($4,06 \mu\text{g/mL}$) que dans le groupe 1 ($1,7 \mu\text{g/mL}$) ($p = 0,035$).

Les patients qui ont présenté une RPO endoscopique définie selon l'indice de Rutgeerts à 6 mois avaient donc un taux d'ustekinumabémie à 3 mois significativement plus faible que les patients qui ne présentaient pas de RPO endoscopique ($p = 0,035$).

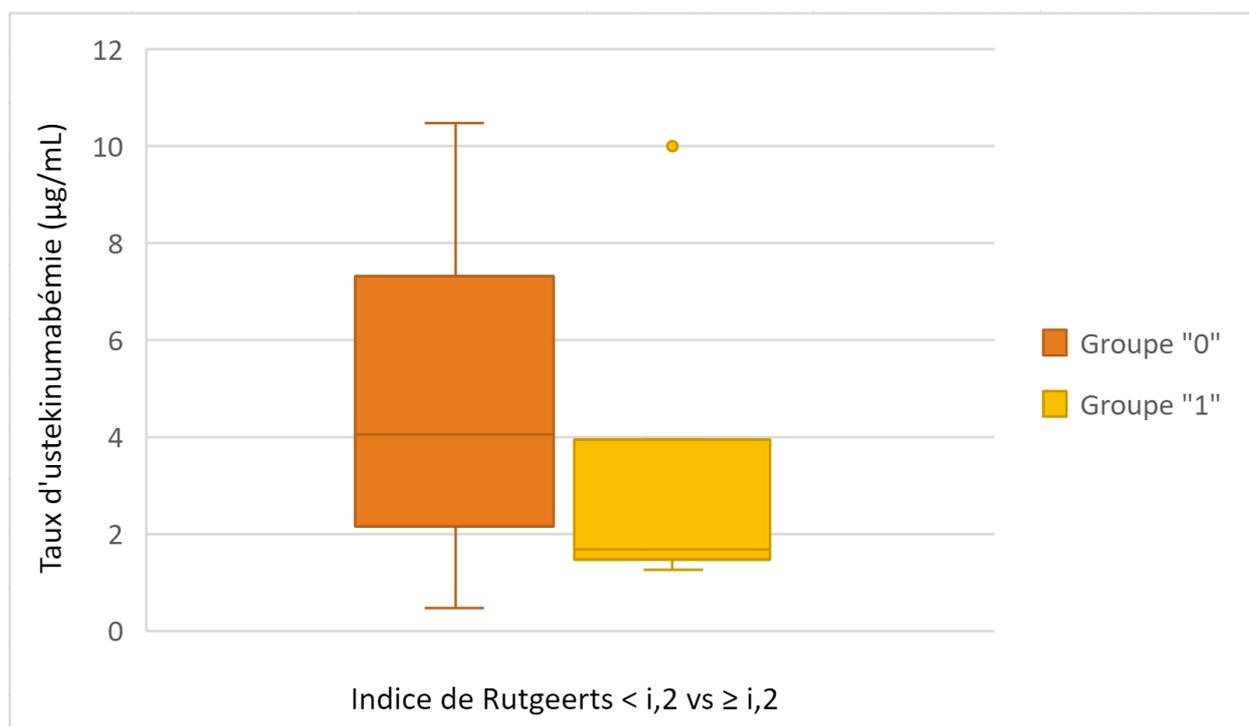


Figure 5. Évaluation du taux d'ustekinumabémie en fonction de l'indice de Rutgeerts (< i,2 vs ≥ i,2)

2. Valeur seuil d'ustekinumabémie :

Une courbe ROC a été utilisée pour évaluer la puissance de l'ustekinumabémie pour prédire le risque de RPO endoscopique avec la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité. L'aire sous la courbe était de 0,768.

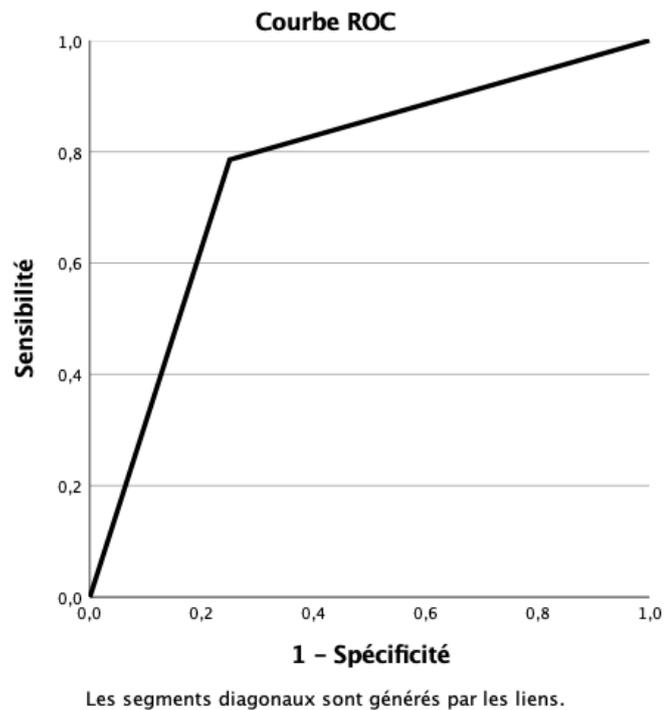


Figure 6. Courbe ROC : valeur seuil de l'ustekinumabémie

3. Evaluation du risque de RPO endoscopique en fonction du seuil d'ustekinumabémie ($< 2 \mu\text{g/mL}$ ou $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) :

Les 18 patients ont été classés en 2 groupes selon le seuil d'ustekinumabémie défini à partir de la courbe ROC : $< 2 \mu\text{g/mL}$ ou $\geq 2 \mu\text{g/mL}$.

Le taux de RPO endoscopique était significativement plus élevé chez les patients avec un taux d'ustekinumabémie $< 2 \mu\text{g/mL}$ (50%) par rapport aux patients avec un taux d'ustekinumabémie $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ (8,3%) ($p = 0,045$).

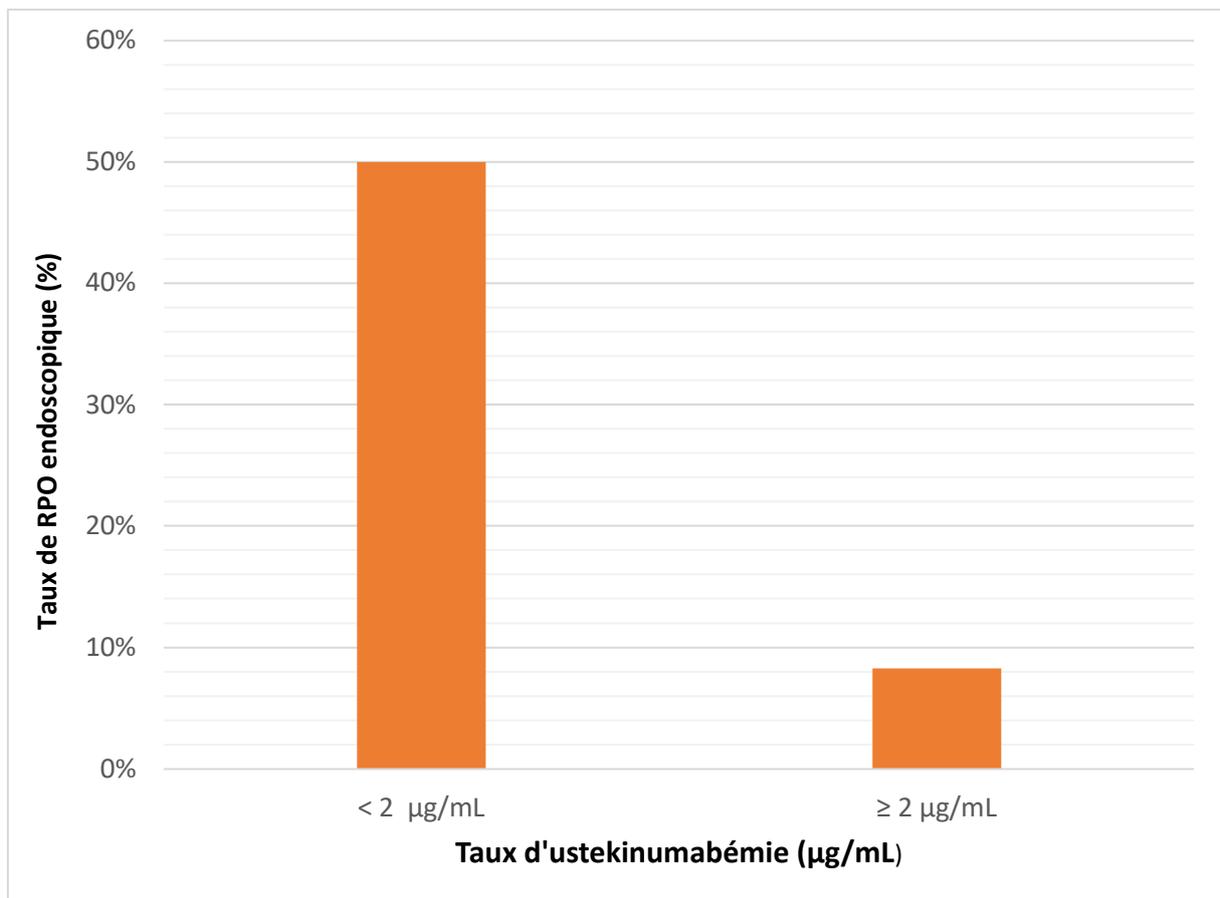


Figure 7. Évaluation du risque de RPO endoscopique en fonction du seuil d'ustekinumabémie (< 2 µg/mL ou ≥ 2 µg/mL)

IV. DISCUSSION

De nombreux travaux ont mis en évidence une corrélation entre le dosage du taux sérique résiduel des anticorps monoclonaux (biothérapies) et du taux d'anticorps anti-médicament, et les taux de rémission clinique et endoscopique dans la MC (59-63, 66-70). Aussi, plusieurs études suggèrent l'efficacité d'un monitoring pro-actif de ces biothérapies en termes de résultats cliniques (59, 73). En revanche, les données restent insuffisantes pour établir une réelle recommandation (12, 47), en particulier concernant le post-opératoire.

Plusieurs résultats sont encourageants, à l'instar de l'étude de Boivineau *et al.* (19 patients), ayant conclu que le taux d'adalimumabémie était significativement associé à l'indice de Rutgeerts, et un seuil de 4 µg/mL a été défini pour prédire la RPO endoscopique à 6 mois avec une spécificité de 71% et une sensibilité de 87% (68), et l'étude PAILLOT (80 patients pédiatriques), qui a montré que le taux de rémission clinique sans corticoïdes entre S8 et S72 était significativement plus élevé après monitoring pro-actif qu'en cas de monitoring réactif (87% vs 49%, $p < 0,001$) (73).

L'objectif de cette étude était d'étudier la corrélation entre le taux d'ustekinumabémie à 3 mois post-opératoire et l'indice de Rutgeerts dans une population de patients atteints de MC et opérés par résection intestinale.

Au total, 18 patients (16 femmes et 2 hommes) avec un diagnostic confirmé de maladie de Crohn, ayant été opérés par résection intestinale entre octobre 2017 et septembre 2021 sur les CHU de Nîmes et de Montpellier, puis traités par ustekinumab en prévention de la RPO selon les recommandations de l'ECCO.

En effet, tous les patients inclus présentaient au moins 1 facteurs de risque de RPO et 17 d'entre eux (94%) en présentaient 2 ou plus. Les 4 facteurs de risque prédominant étaient l'antécédent de résection intestinale (50%), le tabagisme actif (44%), le phénotype pénétrant (44%), et un traitement pré-opératoire par biothérapie (100% des patients). Tous les patients inclus avaient déjà été traités par un voire 2 anti-TNF, et 7 d'entre eux (39%) avaient été traités par ustekinumab en pré-opératoire.

Le protocole pré-défini pour cette étude a été relativement bien respecté ; le délai médian entre la chirurgie et la reprise de l'ustekinumab était de 1,5 mois [1 - 2], le délai médian entre la reprise de l'ustekinumab et le dosage du taux résiduel d'ustekinumabémie était de 2,5 mois [1 - 2], et le de délai médian entre la chirurgie et l'évaluation de l'indice de Rutgeerts était de 6,3 mois [6 - 7,8].

Au total, 17 (93%) patients ont bénéficié d'une résection iléo-colique, et un seul a bénéficié d'une colectomie.

Dans cette étude, le taux de RPO endoscopique sous ustekinumab, définie par un score de Rutgeerts ≥ 2 , était faible, de 22% (4 patients), ce qui est comparable aux résultats publiés par Buisson *et al* dont l'étude rapportait une efficacité supérieure de l'ustekinumab comparée à l'azathioprine pour la prévention de la RPO endoscopique, avec un taux de 31,2% dans le bras ustekinumab, et confirme l'efficacité de ce traitement en post-opératoire, même si notre étude était de faible effectif.

Leur effectif était composé de 32 patients dans le bras « ustekinumab » et était sensiblement comparable au notre pour la localisation et le phénotype de la MC, la présence d'au moins 1 facteur de risque de RPO (93,7%), le nombre de biothérapies déjà reçues en pré-opératoire, et le nombre de patients traités par ustekinumab en pré-opératoire (34,4%) (55).

Le taux médian d'ustekinumabémie était de 3,86 $\mu\text{g/mL}$ [1,5 - 8,33], et aucun patient ne présentait un taux significatif d'anticorps anti-ustekinumab.

Dans l'étude de Verstockt *et al*, en dehors du post-opératoire, à S8, un taux résiduel $\geq 4.2\mu\text{g/mL}$ était associé à une décroissance de 50% de la calprotectine fécale à S8, et un taux $< 5.0 \mu\text{g/mL}$ était associé à l'absence de réponse endoscopique à S24 avec une VPN de 90% (74). Dans l'étude de Battat *et al*, un taux résiduel $\geq 4,5 \mu\text{g/mL}$ à S26 était associé à une réponse endoscopique définie selon le CDEIS, mais ce dernier résultat est difficilement comparable du fait de l'utilisation d'une technique immunobiologique de dosage différente (HMSA, Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA) (62).

Enfin, le taux de complications post-opératoire était de 17% (3 patients) avec, au total, 2 complications infectieuses dont une péritonite et une infection de cicatrice, et une

occlusion. Ce résultat est consistant avec les données de la littérature qui rapportent un risque de complication jusqu'à 22%. A noter, les résultats concernant les effets d'un traitement par anti-TNF en pré-opératoire sont parfois contradictoires, mais plusieurs revues suggèrent une augmentation modérée du taux de complications post-opératoires, en particulier infectieuses avec un odds ratio autour de 1,5 (75, 76).

Notre étude a mis en évidence une association statistiquement significative entre le taux d'ustekinumabémie à 3 mois et la RPO endoscopique à 6 mois, évaluée par l'indice de Rutgeerts. En effet, le taux médian d'ustekinumabémie était significativement plus élevé à 3 mois chez les patients ne présentant pas de RPO endoscopique à 6 mois (Rutgeerts \leq 1) par rapport aux patients avec RPO endoscopique (Rutgeerts \geq 2) ; 4,06 μ g/mL vs 1,7 μ g/mL ($p = 0,035$), et 50% des patients qui avaient un taux d'ustekinumabémie $< 2 \mu$ g/mL à 3 mois ont présenté une RPO endoscopique à 6 mois, contre uniquement 8,3 % des patients avec un taux d'ustekinumabémie $< 2 \mu$ g/mL ($p = 0,045$).

Cette étude présentait plusieurs forces.

Premièrement, le caractère prospectif de l'étude a permis de limiter le risque de biais dans le recueil des informations.

Ensuite, le dosage de l'ustekinumabémie et des anticorps anti-ustekinumab faisait appel à une simple prise de sang avec une bonne acceptabilité par les patients et l'obtention de résultats standardisés. Tous les échantillons ont été techniqués au laboratoire d'immunologie du CHU de St Etienne selon la méthode ELISA (Lisa Tracker (Theradiag)). Enfin, le critère de jugement principal, soit la RPO endoscopique définie par un score de Rutgeerts ≥ 2 , était évalué par une méthode objective, reproductible et utilisée à grande échelle limitant ainsi le risque de biais de classement : l'indice de Rutgeerts (Figure 1).

La principale faiblesse de cette étude était le faible nombre de patients inclus.

La taille de l'effectif peut être expliquée par le nombre encore limité de patients opérés par résection intestinale pour une MC et présentant une indication de traitement préventif de la RPO par ustekinumab selon les recommandations de l'ECCO et avis d'experts (12, 43). Une période d'inclusion plus longue et/ou la participation d'un plus grand nombre de

centres s'avèreront nécessaire à l'avenir pour obtenir des cohortes de taille plus importante.

V. CONCLUSION

Dans notre étude, le taux de récurrence endoscopique à 6 mois chez 18 patients opérés d'une MC par résection intestinale et traités par ustekinumab en post-opératoire en prévention de la RPO était faible (22%), et il existait une association statistiquement significative entre les taux d'ustekinumabémie à 3 mois et le taux de RPO endoscopique à 6 mois, définie selon l'indice de Rutgeerts.

Ces résultats doivent faire discuter l'intérêt de l'ustekinumab en situation post opératoire en prévention de la récurrence, notamment chez des patients déjà traités par anti-TNF, et de l'intérêt du monitoring pro-actif des biothérapies en post-opératoire. Ils devront toutefois être confirmés à l'avenir par des études de plus grande envergure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joana Torres, Saurabh Mehandru, Jean-Frédéric Colombel, Laurent Peyrin-Biroulet. Crohn's Disease. *Lancet*, avril 2017. 389 (10080) : 1741-1755
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century : a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2018. 90 : 2769–78.
3. Gareth-Rhys Jones, Mathew Lyons, Nikolas Plevris *et al.* IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*, novembre 2019. 68 (11) : 1953-1960
4. Silverberg MS, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 2005. 19 Suppl A : 5-36
5. Laurent Peyrin-Biroulet , MD, PhD, Edward V. Loft us Jr , MD , Jean-Frederic Colombel , MD2 and William J. Sandborn , MD. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105 : 289–297.
6. Dion Wintjens, Francois Bergey, Edoardo Saccenti *et al.* Disease Activity Patterns of Crohn's Disease in the First Ten Years After Diagnosis in the Population-based IBD South Limburg Cohort. *J Crohns Colitis*, mars 2021. 5 ; 15(3):391-400.
7. J H Gollop , S F Phillips, L J Melton 3rd, A R Zinsmeister. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut*, janvier 1988. 29 (1) : 49-56.
8. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*, 2007. 42: 602 – 10.
9. Alexandra E Dittrich, Reed Taylor Sutton, Kate Haynes *et al.* Incidence Rates for Surgery in Crohn's Disease Have Decreased: A Population-based Time-trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis*, novembre 2020. 19 ; 26(12) : 1909-1916.
10. T D Kalman, A H Everhov, C Nordenvall *et al.* Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease : nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg*, octobre 2020. 107 (11) : 1529-1538.
11. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, *et al.* Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time : a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 2013. 145 : 996–1006.
12. Paolo Gionchetti, Axel Dignass, Silvio Danese *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016 : Part 2 :

Surgical Management and Special Situations. Journal of Crohn's and Colitis, février 2017. Volume 11, Issue 2, pages 135–149

13. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica G.S. *et al.* Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic J Gastrointest Surg, 2009. 246,252.
14. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. Gut, juin 1984. 25(6) : 665-72.
15. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article : the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. Aliment Pharmacol Ther, 2012.
16. Peter De Cruz, Michael A Kamm, Lani Prideaux *et al.* Postoperative recurrent luminal Crohn's disease : a systematic review. Inflamm Bowel Dis, avril 2012. 18(4) : 758-77.
17. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection : a randomised trial. Lancet, 2011. 385 : 1406–1417.
18. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int J Colorectal Dis, 2008. 23 : 1213–21.
19. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, *et al.* The second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special, situations. J Crohns Colitis, 2010. 4 : 63–101.
20. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal. Crohn's disease. Br J Surg, 2000. 87: 1697–701.
21. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, *et al.* A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. Am J Gastroenterol, 2008. 103 : 196–205.
22. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, Yamamoto T, Tekkis PP. Meta-analysis of the Role of Granulomas in the Recurrence of Crohn Disease. Diseases of the Colon & Rectum, 2010. 53(2) : 177-85.
23. Ferrante M, De Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckv F, D'Hoore A, *et al.* The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. Gastroenterology, 2006. 130(6) : 1595-606.
24. Michael Collins, Hélène Sarter, Corinne Gower-Rousseau *et al.* Previous Exposure to Multiple Anti-TNF Is Associated with Decreased Efficiency in Preventing Postoperative Crohn's Disease Recurrence. J Crohns Colitis, 2017.

25. Abhik Bhattacharya, Bo Shen, Miguel Regueiro. Endoscopy in Postoperative Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. Does It Translate to Better Outcomes? *Gastrointest Endosc Clin N Am*, juillet 2019. 29(3) : 487-514.
26. Pauline Rivière, David Laharie. Crohn's disease postoperative management. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*, juillet-août 2018.
27. Jana G Hashash, David G Binion. Endoscopic Evaluation and Management of the Postoperative Crohn's Disease Patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, octobre 2016. 26(4) : 679-92.
28. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990. 99(4) : 956-63.
29. P Bayart, N Duveau, M Nachury, P Zerbib *et al.* Ileal or Anastomotic Location of Lesions Does Not Impact Rate of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Patients Classified i2 on the Rutgeerts Score. *Dig Dis Sci*, octobre 2016. 61(10) : 2986-2992.
30. Léa Brichet, Xavier Roblin. Scores d'activité dans la maladie de Crohn. *HGOD*, novembre 2017.
31. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, *et al.* Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. 17(1) : 118-26.
32. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, *et al.* Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. 17 : 1547-1556.
33. A Viscido, G Corrao, G Taddei, R Caprilli. "Crohn's disease activity index" is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, mai 1999. 31(4) : 274-9.
34. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, *et al.* Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease : a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. 21(2) : 315-22.
35. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*, 2015. 148(5) : 938-47 e1.
36. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol*, 2008. 18(11) : 2512-21.
37. Marion Schaefer, Valérie Laurent, Aurélie Grandmougin *et al.* A Magnetic Resonance Imaging Index to Predict Crohn's Disease Postoperative Recurrence:

- The MONITOR Index. Clin Gastroenterol Hepatol, juin 2021. 30 ; S1542-3565(21)00699-6.
38. Elena Ercole and Caterina Rigazio. Role of bowel ultrasound in the management of postoperative Crohn's disease. World J Gastrointest Pathophysiol., novembre 2014. 15 ; 5(4): 457–461.
 39. Zhiping Yang, Qiong Wu, Kaichun Wu, Daiming Fan. Management of postoperative Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, septembre 2014. 8(7) : 811-8.
 40. Nunes T, Etchevers MJ, García-Sánchez V, *et al.* Impact of smoking cessation on the clinical course of Crohn's disease under current therapeutic algorithms : a multicenter prospective study. Am J Gastroenterol, 2016. 111 : 411–419.
 41. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O *et al.* High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice--the TABACROHN Study. J Crohns Colitis 2013. 7 : 202 – 7.
 42. Vincent Joustra, Marjolijn Duijvestein, Aart Mookhoek *et al.* Natural History and Risk Stratification of Recurrent Crohn's Disease After Ileocolonic Resection : A Multicenter Retrospective Cohort Study. Inflamm Bowel Dis, janvier 2022.
 43. Amiot A, Bouguen G *et al.* Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépatogastro & Oncologie Digestive, avril 2021.
 44. Nanne K H de Boer, Laurent Peyrin-Biroulet, Bindia Jharap *et al.* Disease: New Findings and Perspectives. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 12, Issue 5, mai 2018.
 45. Anke L H Nguyen, Miles P Sparrow. Evolving Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologics and New Small Molecules. Dig Dis Sci, octobre 2021. 66 (10) : 3250-3262.
 46. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, Lemann M, Colombel JF. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2009. 104(8) : 2089-96.
 47. Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis, janvier 2020. 1 ; 14 (1) : 4-22.
 48. Konstantinos H Katsanos, Konstantinos A Papadakis. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. Gut Liver, juillet 2017. 15 ; 11 (4) : 455-463.
 49. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, *et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009. 136 : 441–50.

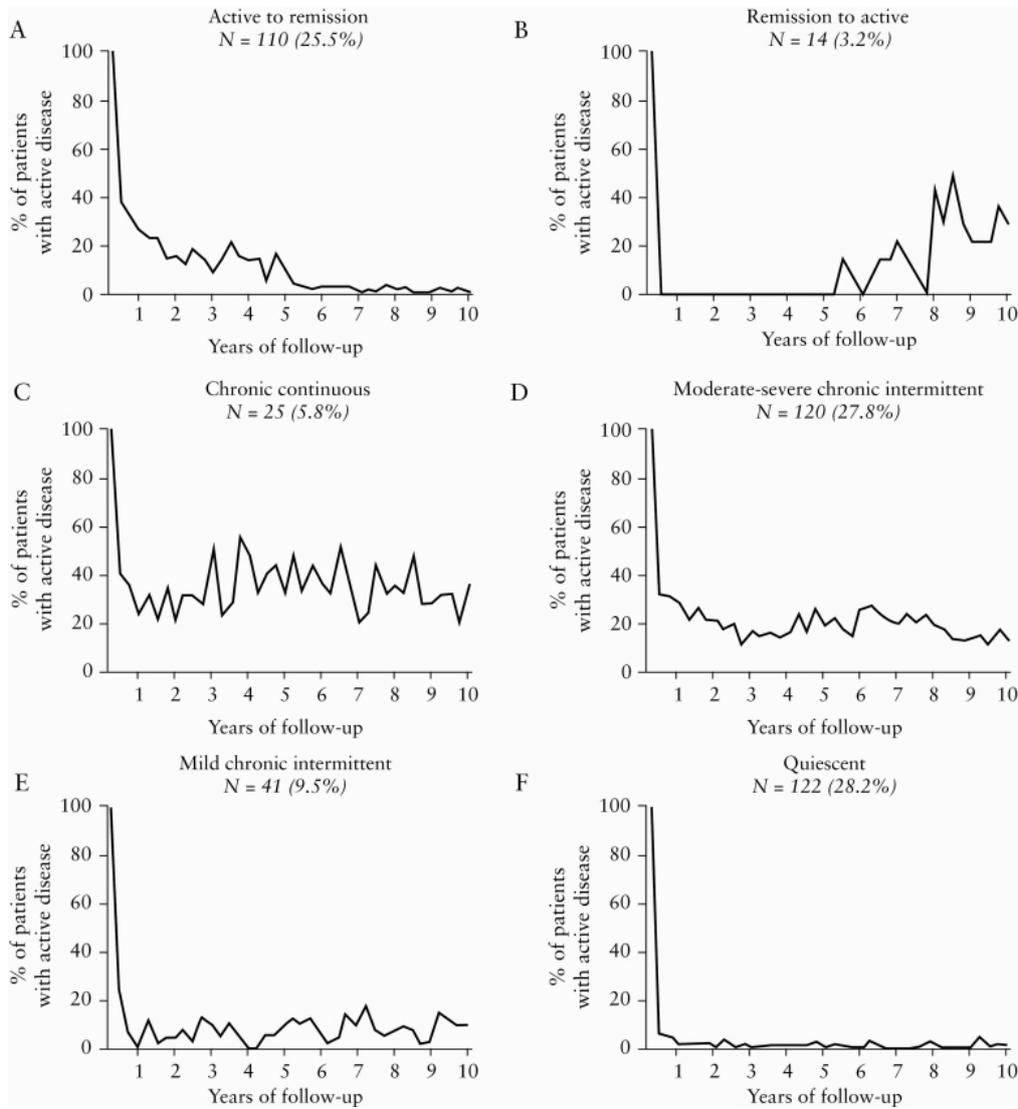
50. Miguel Regueiro, Brian G Feagan, Bin Zou *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*, juin 2016. 150(7) : 1568-1578.
51. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, *et al.* Adalimumab Is More Effective Than Azathioprine and Mesalamine at Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease : A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 ; 108 (11) : 1731-42.
52. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV, Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery : a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015. 148 (1) : 64-76 e2; quiz e14.
53. Sulz MC, Burri E, Michetti P, *et al.* Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*, mars 2020. 101 (suppl 1) : 43-57
54. Akihiro Yamada, Yuga Komaki, Nayan Patel *et al.* The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *IBD*, mars 2018.
55. Buisson A, Nancey S, Manlay L, *et al.* Ustekinumab is more effective than azathioprine to prevent endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease *United European Gastroenterol J*, 2021. 9 : 552-560.
56. N. Vande Casteele, D. J. Buurman, M. G. G. Sturkenboom *et al.* Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies : a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther*, août 2012.
57. Christine Verdon, Niels Vande Casteele, Valérie Heron *et al.* Comparison of Serum Concentrations of Ustekinumab Obtained by Three Commercial Assays in Patients with Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*, mars 2020. 31. 4 (2) : 73-77.
58. Casper Steenholdt, Klaus Bendtzen, Jorn Brynskov *et al.* Clinical Implications of Measuring Drug and Anti-Drug Antibodies by Different Assays When Optimizing Infliximab Treatment Failure in Crohn's Disease : Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*, avril 2014.
59. Konstantinos Papamichael, Adam S. Cheifetz. Therapeutic drug monitoring in IBD : for every patient and every drug ? *Curr Opin Gastroenterol*, juillet 2019.
60. Freddy Cornillie, Stephen B Hanauer, Robert H Diamond *et al.* Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab : a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*, novembre 2014. 63(11) : 1721-7
61. Xavier Roblin, Hubert Marotte, Melanie Rinaudo, *et al.* Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. 12 : 80-84.

62. Robert Battat, Uri Kopylov, Talat Bessissow, *et al.* Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017. 15 : 1427–1434
63. Omoniyi J. Adedokun, Zhenhua Xu, Christopher Gasink, *et al.* Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, janvier 2018. S0016-5085 (18) 30111-2
64. Baert F, Norman M, Vermeire S, *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Eng J Med*, 2003. 348 : 601–608.
65. Kavinderjit S. Nanda, MD1, Adam S. Cheifetz, and Alan C. Moss. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD) : A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, janvier 2013. 108(1) : 40–47.
66. Wright E, Kamm M, De Cruz P *et al.* Anti-TNF Drug Monitoring in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, juin 2018.
67. Bodini G, Savarino V, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Low serum trough levels are associated with post-surgical recurrence in Crohn's disease patients undergoing prophylaxis with adalimumab. *Dig Liver Dis*, 201. 46 : 1043 – 6.
68. Boivineau L, Guillon F, Altwegg R. Serum Adalimumab Concentration after Surgery is Correlated with Postoperative Endoscopic Recurrence in Crohn's Disease Patients : One Step before Proactive Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Crohn's and Colitis*, octobre 2020.
69. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2019.
70. Orlaith B. Kelly, Sarah O' Donnell, Joanne M. Stempak, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, juillet 2017.
71. D'Haens G. OP029 Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of infliximab in patients with active Crohn's disease : a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix).
72. Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, *et al.* Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multicentre study. *J Crohns Colitis* 2018.
73. A Assa, M Matar, D Turner *et al.* Proactive adalimumab trough measurements increase corticosteroid-free clinical remission in paediatric patients with Crohn's disease : the paediatric Crohn's disease adalimumab-level-based optimisation treatment (PAILOT) trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, mars 2019.

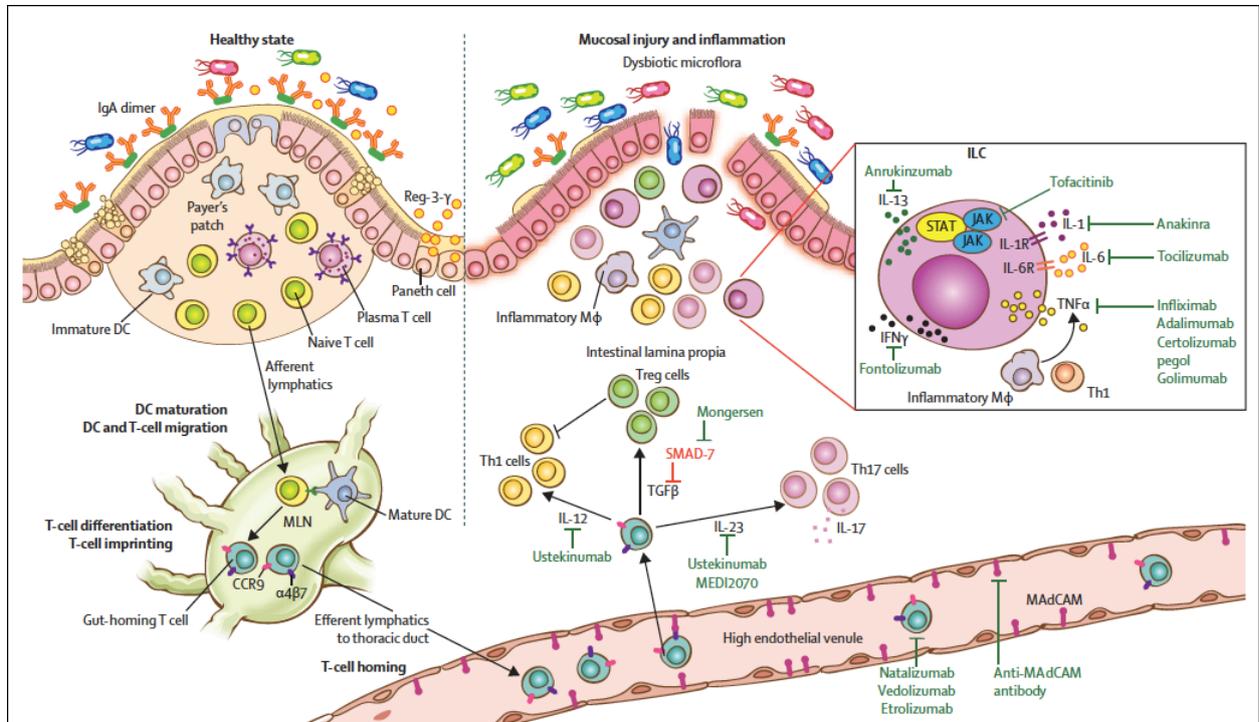
74. Bram Verstockt, Erwin Dreesen, Maja Noman *et al.* Ustekinumab Exposure-outcome Analysis in Crohn's Disease Only in Part Explains Limited Endoscopic Remission Rates. *J Crohns Colitis*, juillet 2019. 25 ; 13 (7) : 864 - 872.
75. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH *et al.* Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2012. 18 (12) : 2404 - 13.
76. Peter Waterland, Thanos Athanasiou, Heena Patel *et al.* Post-operative abdominal complications in Crohn's disease in the biological era : Systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg*, mars 2016. 27 ; 8 (3) : 274-83.

ANNEXES

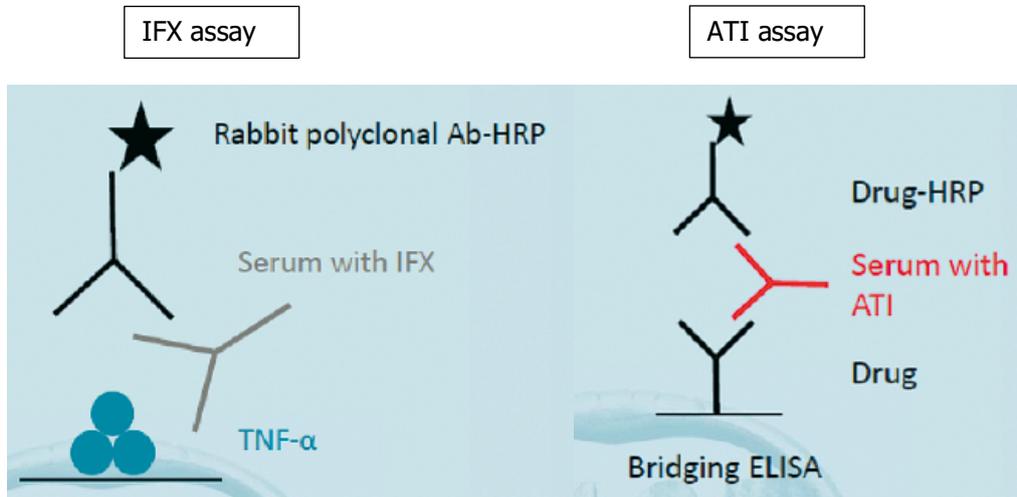
Annexe 1. Distribution des patients atteints de MC selon 6 schémas d'activité de la maladie sur un période de 10 ans suivant le diagnostic (6).



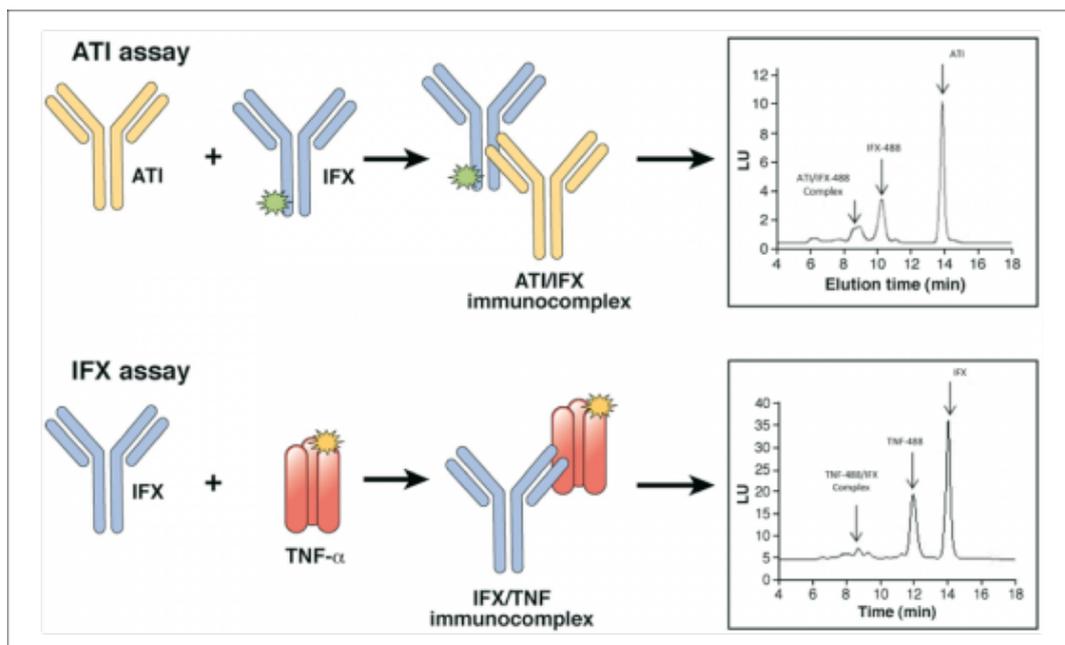
Annexe 3. Vue d'ensemble du système immunitaire intestinal chez les patients sains et les patients atteints de MC et cibles thérapeutiques potentielles (48).



Annexe 4. Dosage des biothérapies : technique ELISA. *ATI* : anticorps anti-infliximab, *IFX* : infliximab, *HRP* : peroxydase de raifort, enzyme qui catalyse la conversion de substrats chromogènes en composés colorés.



Annexe 5. Dosage des biothérapies : technique HPLC. *ATI* : anticorps anti-infliximab, *IFX* : infliximab.



Annexe 6. Caractéristiques de l'ensemble des 18 patients concernant les facteurs de risques de RPO, le traitement préopératoire par biothérapie, les taux d'ustekinumabémie à 3 mois, et l'évaluation de la RPO endoscopique à 6 mois.

Patients (N = 18)	Facteurs de risque (FDR) de RPO						
	Tabagisme actif	Phénotype B3	LAP	Antécédent de résection intestinale	Résection étendue	Biothérapie pré-opératoire	Nombre de FDR
Patient 1	X			X		X	3
Patient 2	X	X				X	3
Patient 3		X				X	2
Patient 4				X		X	2
Patient 5						X	1
Patient 6	X	X	X	X		X	5
Patient 7			X	X		X	3
Patient 8		X				X	2
Patient 9	X					X	2
Patient 10			X	X		X	3
Patient 11			X			X	2
Patient 12	X			X		X	3
Patient 13		X	X			X	3
Patient 14				X		X	2
Patient 15		X				X	2
Patient 16	X	X		X		X	4
Patient 17	X	X		X		X	3
Patient 18	X		X			X	3

Patients (N = 18)	Traitement pré-opératoire par biothérapie			Ustekinumabémie à 3 mois (µg/mL)	Évaluation de la RPO à 6 mois	
	Nombre de biothérapies reçues	Anti-TNF	Ustekinumab		Indice de Rutgeerts	RPO endoscopique
Patient 1	1	X		0,48	i,1	
Patient 2	3	X	X	1,28	i,2	X
Patient 3	2	X	X	1,4	i,0	
Patient 4	1	X		1,5	i,3	X
Patient 5	1	X		1,5	i,1	
Patient 6	4	X	X	1,9	i,2	X
Patient 7	1	X		2,1	i,1	
Patient 8	1	X		2,3	i,1	
Patient 9	2	X		3,2	i,1	
Patient 10	3	X		3,6	i,0	
Patient 11	3	X	X	4,51	i,0	
Patient 12	2	X		5,7	i,1	
Patient 13	1	X		6,88	i,0	
Patient 14	3	X	X	7,46	i,0	
Patient 15	1	X		9,2	i,0	
Patient 16	1	X		10	i,3	X
Patient 17	3	X	X	10	i,1	
Patient 18	2	X	X	10,46	i,1	

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Le risque de récurrence endoscopique (RPO) après résection intestinale dans la maladie de Crohn (MC) reste supérieur à 50% malgré l'utilisation des biothérapies en post-opératoire chez les patients à risque. Plusieurs études suggèrent l'intérêt d'un monitoring pro-actif des biothérapies en prévention de la RPO, mais peu de données sont actuellement disponibles pour l'ustekinumab.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, bi-centrique, menée chez tous les patients opérés pour une MC entre octobre 2017 et septembre 2021 et traités par ustekinumab en prévention de la récurrence post-opératoire selon les recommandations ECCO. Le taux résiduel d'ustekinumabémie était dosé à 2 mois de la 1^{ère} perfusion, et la RPO endoscopique était évaluée à 6 mois de la chirurgie par iléocoloscopie systématique, selon l'indice de Rutgeerts.

Résultats : Au total, 18 patients ont été inclus, tous présentaient au moins un facteur de risque de RPO, et tous avaient déjà reçu au moins un anti-TNF en pré-opératoire. Le taux médian d'ustekinumabémie à 3 mois était de 3,86 µg/mL [1,5 - 8,33] et le taux de récurrence endoscopique à 6 mois (score de Rutgeerts \geq i2) était de 22%. Le taux médian d'ustekinumabémie était significativement plus élevé chez les patients ne présentant pas de RPO endoscopique par rapport aux patients avec RPO endoscopique (Rutgeerts \geq i,2) ; 4,06 µg/mL vs 1,7 µg/mL ($p = 0,035$), et 50% des patients qui avaient un taux d'ustekinumabémie < 2 µg/mL à 3 mois ont présenté une RPO endoscopique à 6 mois, contre uniquement 8,3 % des patients avec un taux d'ustekinumabémie < 2 µg/mL ($p = 0,045$).

Conclusion : Dans notre étude, le taux de récurrence endoscopique à 6 mois chez 18 patients opérés d'une MC par résection intestinale et traités par ustekinumab en post-opératoire en prévention de la RPO était faible (22%), et il existait une association statistiquement significative entre les taux d'ustekinumabémie à 3 mois et le taux de RPO endoscopique à 6 mois définie selon l'indice de Rutgeerts.

Mots clés : maladie de Crohn, récurrence post-opératoire, ustekinumabémie